

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 2

TRAVAIL

du Bureau Municipal d'Hygiène de Lyon et du Laboratoire de Pathologie générale
de la Faculté de Médecine

LA SÉROPHYLAXIE DIPHTÉRIQUE

Ses Avantages

Ses Inconvénients. — Applications à l'Hygiène scolaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 5 Novembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. Elie MONTEUX

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né le 13 Août 1890, à Toulon (Var)



LYON

ANC. IMPRIMERIE WALTENER & C^{ie}

3, Rue Stella, 3

—
1913

Travail du Bureau Municipal d'Hygiène de Lyon et du Laboratoire de Pathologie générale
de la Faculté de Médecine

La Sérophylaxie Diphtérique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TRAVAIL

du Bureau Municipal d'Hygiène de Lyon et du Laboratoire de Pathologie générale
de la Faculté de Médecine

LA SÉROPHYLAXIE DIPHTÉRIQUE

Ses Avantages

Ses Inconvénients. — Applications à l'Hygiène scolaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 5 Novembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. Elie MONTEUX

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né le 13 Août 1890, à Toulon (Var)



LYON

ANC. IMPRIMERIE WALTENER & C^{ie}

3, Rue Stella, 3

—
1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENO..... DOYEN
J. COURMONT..... ASSESSEUR

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LEPINE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	X...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JABOULAY
Clinique des maladies mentales	FAIRE
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Physique médicale	LEPINE (J.)
Chimie médicale et pharmaceutique	WEILL
Chimie organique et Toxicologie	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENO
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	TESTUT
Pathologie et Thérapeutiques générales	RENAUT
Anatomie pathologique	MORAT
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée	LESIEUR
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique	COURMONT (P.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (J.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agré
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BRETIN	ARLOING (F.)	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIERY
LAROYENNE	THEVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. LESIEUR, Président; M. P. COURMONT, Assesseur;
MM. MOURIQUAND et ARLOING, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Bien faible témoignage de reconnaissance et de profonde affection.

A MA GRAND'MÈRE

A MES FRÈRES ET A MES SOEURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LESIEUR
Professeur de pathologie générale
Directeur du Bureau municipal d'hygiène de Lyon
Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse, et nous fait aujourd'hui le grand honneur d'en accepter la présidence. Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT
Professeur de médecine expérimentale et comparée
Médecin des Hôpitaux

Nous tenons à le remercier de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MOURIQUAND
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ARLOING

A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE ANNEXE DE MÉDECINE NAVALE DE TOULON

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Après le cri de victoire poussé par les thérapeutes quand BEHRING et KITASATO eurent découvert l'antitoxine diphtérique, on fonda les plus belles espérances sur le sérum spécifique. Déjà la mortalité produite par la diphtérie avait été considérablement diminuée par l'emploi curatif et précoce du sérum : mais l'activité humaine a une certaine tendance prophylactique, et le vieil adage « mieux vaut prévenir que guérir » conserve encore toute sa valeur.

Des injections précoces aux injections préventives il n'y a qu'un pas, qui fut rapidement franchi, avec succès, par les expérimentateurs et les cliniciens.

Cependant l'opinion des praticiens n'est pas unanime dans l'utilisation courante de ces injections préventives, car on a objecté avec raison que le sérum antidiphtérique ne vaccine pas au sens vrai du mot ; il ne donne qu'une immunité passagère, parce que passive, et les maladies peuvent très bien récidiver. Mais quand il s'agit de protéger une collectivité, une école en particulier, quand il est de toute nécessité de limiter une épidémie, en un mot quand on envisage le rôle social du sérum employé à titre primitif, on ne peut considérer comme un facteur impor-

tant le peu de durée de l'immunité : comme nous le verrons, elle est suffisante pour arrêter une épidémie d'une façon définitive. D'ailleurs il y a à tenir compte du fait que nous n'avons pas de vaccin antidiphtérique (1) ; la diphtérie n'est pas une infection microbienne, c'est une intoxication, et à la toxine diphtérique on ne peut opposer avec efficacité que le sérum antitoxique.

Dans ce travail inaugural, après un historique de la question de la prophylaxie par le sérum, nous montrerons tous les avantages de la méthode, avec les essais qui ont été faits et les statistiques données. Nous ne négligerons pas la grande objection faite aux injections de sérum, la possibilité d'accidents sériques et anaphylactiques, et, après avoir indiqué les moyens mis en œuvre contre ces accidents, nous espérons que la démonstration sera faite du rôle prophylactique considérable du sérum, permettant de négliger quelques accidents rares.

(1) Au XXX^e Congrès de médecine allemande, tenu à Wiesbaden, du 15 au 18 avril 1913, *Behring* a annoncé qu'il avait résolu le problème de la vaccination antidiphtérique. Mais on ne peut encore juger une médication qui n'a pas reçu les sanctions de la pratique et dont on ignore si elle est dépourvue de tout inconvénient.

Historique

Le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique fut mis en évidence en 1890 par BEHRING et KITASATO, en même temps que fut découverte l'antitoxine. Mais ce n'est qu'en 1893 que BEHRING en préconisa l'emploi en médecine humaine. Dès 1898, STRAUSS, dans une communication à l'Académie de Médecine, du 6 octobre, donne le résultat de quelques injections préventives essayées avec succès. KATZ, assistant de BAGINSKY, rapporte, la même année, une série d'injections faites à titre préventif à des personnes appartenant à l'entourage immédiat de diphtériques. ROUX l'applique, avec L. MARTIN, à l'Hôpital des enfants malades, et, du 1^{er} février au 24 juillet 1894, 448 enfants furent inoculés, dont 128 ayant un examen bactériologique négatif. ROUX en fit la communication au Congrès d'hygiène de Budapest (1894).

En 1899, le D^r L. MARTIN, envoyé à Privas pour y combattre une épidémie de diphtérie qui sévissait dans cette ville et les localités voisines, applique les méthodes sanitaires ordinaires aux enfants faciles à surveiller, mais soumet d'emblée aux injections préventives les enfants d'un petit village éloigné ; il en eût les plus heureux résultats.

En 1900, au Congrès international d'hygiène et de démographie, à Paris, NETTER donne le résultat de 843 inoculations faites sur des morbillieux. Il propose de généraliser l'emploi de cette méthode à tous les enfants

des familles où la diphtérie vient de faire son apparition. Il n'est point d'avis de l'appliquer aux parents, d'abord parce qu'ils sont moins sujets à cette affection que les enfants, ensuite parce que la réaction provoquée chez les adultes par l'injection est plus fréquente et plus vive. La thèse de MATHÉ, faite sur l'inspiration de GUINON, est de 1901 ; elle relate les faits déjà acquis et donne des indications très détaillées au médecin chargé d'assurer la prophylaxie dans une famille, dans un service hospitalier et dans les diverses agglomérations. MATHÉ montre l'utilité de ces injections dans les familles et rappelle sur ce sujet les travaux de KORTH, à Brême ; de KRAUS, à Prague ; de HILBERT et SCHOBERT, à Koenigstag ; de MARTIN, à Flaviac ; de MENTOW, à Pétronsk ; d'USPENSKY, de MICHALEWITCH, de TORDAY, de BIDENHOFER, de MERVINS, de BOLDASSERI, de VENTURI et MEDICIS ; il donne les chiffres fournis par l'Office de santé de New-York et termine son exposé par les travaux de BIGGS, BILLINGS, NETTER. Personnellement il est partisan des injections préventives, notamment dans les familles pauvres et nombreuses et dans les agglomérations (écoles, crèches, asiles, casernes).

La publication de BLAKE fait également ressortir l'influence favorable des injections préventives, et en 1902 MM. THIERRY et BERTAIL montrent qu'elles constituent la seule prophylaxie rationnelle de la diphtérie à la campagne.

En juin 1901 la Société de Pédiatrie sanctionne ces résultats en émettant le vœu suivant :

La Société de Pédiatrie affirmant que les injections préventives de sérum antidiphtérique ne présentent aucun danger sérieux et confèrent à l'immunité dans des pro-

portions considérables pendant quelques semaines, en recommande l'emploi dans les agglomérations d'enfants et dans les familles aisées où une surveillance scientifique suffisante est impossible. »

Dans la séance du 8 mars 1902, SEVESTRE a entretenu l'Académie d'un travail de NETTER, BOURGES et BERGERON, où les auteurs exposent que du 16 mars au 31 décembre 1901 ils ont pratiqué à l'hôpital Trousseau des injections préventives à 502 enfants appartenant à 251 familles dans lesquelles il s'était déclaré une atteinte de diphtérie, et que cette opération avait exercé une influence préservative manifeste sur ce groupe de sujets et une action atténuante non moins évidente sur le petit nombre d'entre eux qui contractèrent la maladie en dépit de l'inoculation.

Le 8 avril 1902, l'Académie de Médecine vote les propositions suivantes :

1° Les injections préventives de sérum, à la dose de 0,05 centimètres cubes, ou au plus 0,10 centimètres cubes, ont une action manifeste : elles produisent l'immunisation des enfants exposés à contracter la diphtérie. Elles n'ont jamais donné lieu à des accidents sérieux et produisent tout au plus, dans un certain nombre de cas, des éruptions passagères, plus rarement encore quelques douleurs articulaires. Malheureusement, la période d'immunisation n'a qu'une durée peu prolongée, trois ou quatre semaines au plus. Dans les cas rares où la diphtérie est survenue elle était particulièrement bénigne.

2° Les injections de sérum sont indiquées dans les familles où un cas s'est déclaré.

3° Elles sont indiquées pour les agglomérations d'en-

fants (école, crèche, salle d'hôpital), quand un cas a eu lieu.

4° Même en l'absence d'un cas de diphtérie constatée, dans certaines conditions spéciales (salles de rougeole et scarlatine).

5° Cette pratique ne dispense nullement des autres mesures prophylactiques, mais elle les rend plus faciles et plus efficaces.

En 1903, *au Congrès d'hygiène de Bruxelles*, les rapports affluent : Netter, Aaser, Erlich, Loeffler. En Allemagne, en particulier, on a fait un nombre d'injections considérables, et sans rentrer dans le détail des statistiques que nous verrons plus loin, on a fait à cette date-là :

31.740 injections en Allemagne,
11.300 en France,
14.967 en Italie,
674 en Autriche,
93 en Hollande.

COMBY se déclare partisan des injections préventives. C'est aussi l'avis de ZUPPINGER, en 1904.

En 1905, ce sont les travaux d'IBRAHIM et de WENER, en Allemagne, d'accord pour l'extension de la méthode aux membres d'une famille contaminée, aux enfants réunis dans des hôpitaux spéciaux.

Le 16 novembre 1905, le Ministre de l'Intérieur envoie une circulaire aux préfets recommandant la sérothérapie antidiphtérique préventive, notamment aux médecins inspecteurs des écoles et aux médecins des épidémies (une circulaire analogue avait vu le jour en Roumanie en 1901).

En 1908, LEIBOVICI, dans sa thèse de Paris, inspirée par

LESAGE, montre toute la valeur de la prophylaxie antidiphthérique par la sérothérapie et il s'élève contre une certaine phobie manifestée pour le sérum, surtout le sérum employé à titre préventif ; « les sérophobes, dit-il, se recrutent parmi le public et certains médecins, principalement en Autriche et en Allemagne, qui attribuent à ce moyen thérapeutique des accidents ne lui appartenant pas. A l'hôpital Hérold il a pu se rendre compte de l'efficacité de cet admirable traitement, sans constater les graves accidents dont on accuse le sérum, maladie du sérum ou anaphylaxie, qui n'existent que « rarement chez l'adulte, jamais chez l'enfant ».

Il montre, d'abord, la grande efficacité de la prophylaxie sérothérapique chez les individus venus en contact avec un diphthérique (*prophylaxie éventuelle ou d'urgence*), puis le grand avantage de la prophylaxie d'un hôpital et par conséquent d'un quartier ou d'une ville avec les résultats qui en découlent (*prophylaxie sérothérapique systématique*).

Enfin, il examine et discute les accidents reprochés au sérum, en montrant successivement pourquoi les accidents véritablement sériques sont observés avec une telle bénignité en France avec le sérum de Roux, de l'Institut Pasteur, et pourquoi on les observe en Allemagne avec le sérum de BEHRING, avec une telle intensité.

Son maître LESAGE s'élève en faux contre les accidents sérothérapiques :

« Y a-t-il un inconvénient à faire tant de sérothérapie ? On a dit tant de choses contre le sérum, et les sérophobes ont fait une telle campagne de dépression contre ce médicament, que je crois être autorisé, après avoir acquis une

certaine expérience, à dire qu'il n'en est rien et que c'est faux. Je n'ai eu comme accident que l'urticaire, 6 à 12 %, vers le sixième ou le douzième jour. »

Sa condition, c'est que la sérothérapie systématique pratiquée à l'école ou à l'hôpital pourrait aboutir à la suppression des endémies diphtériques du quartier ou de leurs recrudescences saisonnières.

En 1909, Louis MARTIN a fait paraître dans la bibliothèque Gilbert-Carnot une étude sur la question de la sérothérapie préventive, notamment dans les écoles : « Là, dit-il, le mieux est d'employer l'injection préventive de tous les écoliers, et les médecins qui ont suivi cette pratique en ont obtenu de bons résultats ». Il proteste hautement contre le licenciement des classes quand survient un cas de diphtérie, car l'injection n'est en rien nuisible.

L'école est, en effet, une véritable pierre de touche pour certaines maladies infectieuses, et en particulier pour la diphtérie. « Quand la contagion se produit ouvertement c'est habituellement par l'intermédiaire de l'école », avait dit, en 1887, M. le professeur TEISSIER. Le professeur BARD, en 1889, avait écrit : « La dissémination de la maladie est surtout à craindre dans les agglomérations d'enfants et surtout dans les écoles ».

En 1906, M. MUSY fait son travail inaugural sur des « Recherches statistiques sur la diphtérie à Lyon (1901-1905) », et, après avoir signalé l'importance de l'école dans les contagions de la diphtérie, il remarque que la diphtérie une fois implantée dans l'école n'en disparaît pas facilement. « Malgré les licenciements, les désinfections, la maladie reparaît avec une ténacité désolante, et nous voyons dans certaines écoles, surtout certains asiles,

la diphtérie se perpétuer pendant trois ou même quatre années. »

Par conséquent, le meilleur moyen pour arrêter les épidémies consiste à appliquer la sérothérapie préventive. En effet, le recueil des documents intéressant l'hygiène publique, publié en 1909 par le Ministère de l'Intérieur, contient des faits très probants observés notamment à Nantes, dans les arrondissements de Senlis, de Limoges, d'épidémies arrêtées par la sérothérapie préventive.

Dans la 40^e session de l'Association française pour l'Avancement des sciences, M. le professeur LESIEUR a fait un rapport sur la séroprophylaxie de la diphtérie dans les écoles ; nous sommes heureux d'y emprunter tous les résultats concluants de la région lyonnaise, qui nous intéresse au plus haut point, car c'est là que particulièrement les progrès ont été sensibles.

Nous étudierons en détail tous ces résultats, mais nous ne pourrions donner une meilleure idée des moyens employés qu'en citant textuellement ce passage du rapport de notre maître :

« Dès la fin de l'année scolaire 1909-1910 nous avons tenté de prouver que le principe essentiel de la prophylaxie de la diphtérie est l'emploi préventif du sérum anti-diphtérique ; que la sérophylaxie, aidée de la désinfection, de la surveillance des élèves, etc..., peut éviter bien des licenciements et leurs conséquences fâcheuses. Nous avons cru pouvoir écrire : « en l'hygiène scolaire, pour la diphtérie, *le sérum tuera le licenciement* ». Dans un avis aux parents affiché dans toutes les écoles, crèches, etc..., de la ville, touchant les moyens d'éviter les principales maladies transmissibles de l'enfance, nous avons inséré cette

phrase : « Le meilleur moyen de se préserver de la diphtérie et du croup, quand on est exposé à la contagion, consiste à se soumettre le plus tôt possible à l'injection préventive de sérum antidiphtérique, qui, d'ailleurs, est inoffensive. » Aujourd'hui, avec l'expérience d'une deuxième année scolaire et de nouvelles preuves empruntées à mes collègues (à Brienne, les D^{rs} BENEDIC et BARRIET ; à Grenoble, 1910 ; à Villeurbanne, en 1911), avec aussi un peu plus de précision au point de vue des réserves à faire, je crois pouvoir confirmer mes précédentes conclusions. »

A Paris, LAPLACE, dans sa thèse de 1905, montre aussi que les mesures de licenciement et de désinfection sont illusoires et que seules les injections de sérum peuvent juguler l'épidémie. La prophylaxie a le double avantage d'immuniser les enfants et de permettre le fonctionnement de l'école dans sa totalité.

Ainsi, dans cet historique nous avons constaté combien les partisans des injections préventives deviennent plus nombreux chaque jour, surtout au point de vue de l'hygiène scolaire, où les résultats ont été les plus probants. Devant les avantages considérables présentés par le sérum des applications se sont multipliées, les indications se sont précisées, les résultats ont fourni de très bonnes statistiques, c'est ce que nous allons étudier dans le chapitre suivant.

Les avantages de la Sérophylaxie

Quand on examine la marche générale de la diphtérie depuis quelques années, on constate qu'elle a plutôt tendance à diffuser. Les merveilleux résultats que permet d'obtenir, dès son origine, la sérothérapie antidiphtérique pouvaient donner l'espoir de voir presque disparaître la mortalité et diminuer la morbidité pour cette maladie, en faisant un rapprochement avec la variole, affection à peu près inconnue de nos jours, grâce à l'application de la découverte de JENNER. Mais, à l'inverse de ce que l'on observe pour la variole, la morbidité diphtérique, loin de continuer à se restreindre, semble subir de nouvelles recrudescences.

On objectera que le parallélisme complet entre l'immunisation préventive contre la diphtérie et celle contre la variole est inexact, puisque d'un côté on utilise un sérum, de l'autre un vaccin ; ici on inocule une véritable maladie, là ce sont simplement des antitoxines. Il faut considérer deux points : la diphtérie est une véritable intoxication, les bacilles restant dans les fausses membranes sécrétant une toxine contre laquelle lutte justement le sérum antidiphtérique ; d'autre part (cette marche spéciale de la maladie l'explique un peu), il est très difficile de faire un vaccin antidiphtérique, dont l'application pratique est encore l'objet d'études.

D'ailleurs, si l'immunité de la vaccine est plus longue, elle est aussi plus tardive, et une vaccination n'empêchera pas une contagion immédiate ; tandis que la courte durée de l'immunité de la diphtérie comprend la période pendant laquelle les dangers de contagion sont les plus redoutables : le sérum est donc un précieux moyen de défense d'une collectivité.

Il faut chercher la raison des augmentations assez sensibles de la diphtérie dans l'insuffisance des mesures de protection. Les uns incriminent les porteurs de bacilles, malades ou sains en apparence, qui propagent la maladie, faute d'être isolés d'une façon suffisante. Notre camarade, le docteur PAROUTY, examine justement ce point de vue dans sa thèse de Lyon 1913. Les autres accusent la tiédeur des partisans de la sérothérapie préventive et reprochent aux médecins de ne pas user assez largement de cette méthode prophylactique.

Cette dernière raison nous intéresse particulièrement. Nous allons montrer, en effet, combien sont insuffisants les procédés ordinaires de prophylaxie (désinfection, isolement, licenciement) et nous ferons la preuve de toute la valeur des injections préventives.

A. — INSUFFISANCE DES PROCÉDÉS ORDINAIRES

DE PROPHYLAXIE

Les méthodes générales de prophylaxie comprennent les mesures d'isolement et les mesures de désinfection. L'isolement constitue de toute évidence le moyen de choix ; mais tous les auteurs ont noté la difficulté de la réaliser de manière absolue. S'il est relativement simple à

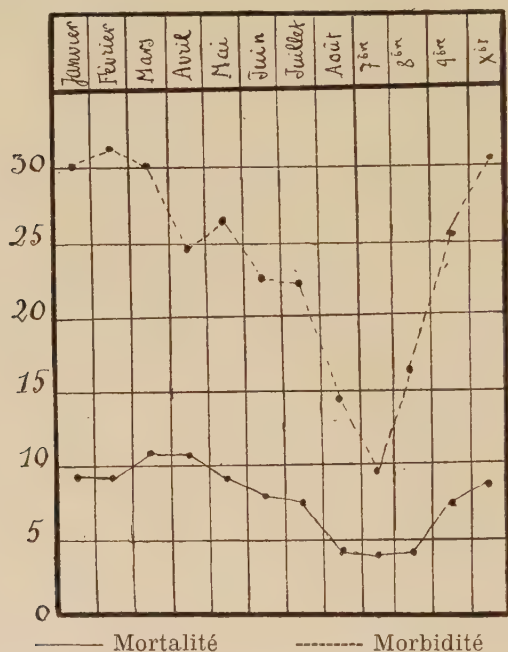
l'hôpital d'isoler le malade, dans les familles c'est déjà plus malaisé. La désinfection qui accompagne l'isolement serait d'ailleurs inapplicable, du moins en France, d'une façon rigoureuse.

Pour les convalescents et les porteurs sains, le problème devient plus complexe ; comme l'a indiqué le docteur SACQUÉPÉE, il faut d'abord qu'ils comprennent ce qu'on attend d'eux et se prêtent à l'examen. Il faut ensuite qu'ils acceptent d'être mis en quarantaine : ce n'est guère possible que dans le milieu militaire.

Mais même quand on tire bien parti de l'isolement et de la désinfection, en particulier quand le médecin d'école remplit consciencieusement le rôle social remarquable qui lui revient dans la lutte antidiphtérique, par les mesures scolaires qu'il faut édicter, par l'isolement restreint des suspects et par l'examen bactériologique de l'entourage familial, la prophylaxie obtenue n'est pas suffisante. On peut s'en rendre compte par l'examen de quelques exemples concernant des agglomérations diverses : écoles, casernes, hôpitaux, familles.

1° *Dans les écoles.* — BOURGANEL, dans sa thèse de Paris (1903), montre combien l'école est source de dissémination de la diphtérie ; sans doute, on désinfectera les locaux et les objets, mais les mesures principales doivent porter sur les élèves : or, l'examen bactériologique des gorges montre la persistance du bacille chez les anciens diphtériques et même chez des enfants sains. Comment peut-on alors éviter une contamination, car même en isolant les sujets atteints le bacille de LOFFLER peut échapper à un examen attentif ?

SÉCHAN, dans sa thèse de Lyon (1911-1912), étudie l'évolution de la diphtérie à Lyon, et il constate aussi l'importance capitale jouée par les écoles dans la dissémination de la diphtérie. Il donne les moyennes de la mortalité et de la morbidité mensuelle dans un graphique que nous reproduisons, où l'on voit très nettement le rôle joué par les vacances scolaires sur la morbidité et la mortalité diphtérique.



« La courbe partie en janvier d'un niveau élevé subit encore en février une légère ascension, puis elle redescend en mars pour revenir au même niveau où elle se trouvait en janvier ; puis baisse sensible en avril, juin, juillet, à peine un léger ressaut en mai, et nous tombons brusquement en août à une morbidité moyenne de 14,57

pour arriver enfin au minimum de 9,76 au mois de septembre. Puis ascension brusque et régulière de la courbe pendant les mois d'octobre, de novembre et de décembre. Pendant ce dernier mois le nombre de cas de diphtérie est légèrement supérieur à celui que l'on constate en janvier et en mars, seul le mois de février présente un nombre de cas plus grand. »

Cette répartition est à peu près la même dans toutes les grandes villes. Elle paraît en rapport avec les saisons, les mois d'hiver étant les plus chargés ; elle est en rapport aussi avec les vacances scolaires, car, dans les mois où les écoles sont fermées se trouve supprimé un foyer capital d'infection et surtout de contagion, d'où baisse appréciable de la courbe de la morbidité diphtérique générale. Aux vacances un agent de dissémination important disparaît : les quartiers avoisinant l'école ne risquent plus d'être contaminés par les élèves transportant le germe diphtérique et passant la plupart du temps inaperçus (Parouty).

Ces cas funestes sont un obstacle à la disparition rapide d'une épidémie quand le médecin ne dispose que du licenciement et de la désinfection, moyens précaires et infidèles.

BOURGANEL donne l'observation d'une école de garçons parisienne éprouvée par la diphtérie en 1902-1903, malgré plusieurs désinfections.

Un exemple donné par NETTER et BOURGES est très démonstratif : dans une école de l'île Saint-Louis un premier cas de diphtérie se montra en décembre 1900, du 15 janvier au 21 janvier quatre autres cas, dont un fut suivi de décès, s'y succédèrent ; on ferma l'école du 21 au

28 janvier ; mais, du 28 janvier au 5 février, 5 nouveaux cas se déclarent ; on ferme à nouveau l'école le 9 février et on ne la rouvre que le 25 ; du 5 mars au 6 mai on constatait néanmoins 14 cas et 4 décès. Comme les cas avaient surtout été fréquents dans les classes de quatrième et de cinquième, on les ferme du 8 au 24 mai, mais dès la réouverture la diphtérie reparait, et jusqu'au 8 juillet 7 cas se montrent encore. Ainsi la fermeture et la désinfection, employées à quatre reprises différentes, s'étaient toujours montrées inefficaces.

En 1899, M. le docteur L. MARTIN, chargé de combattre une épidémie de diphtérie qui sévissait à Privas et dans les localités voisines, adapte deux méthodes : aux enfants de Privas et du voisinage (Petit-Tournon), faciles à suivre, il se contenta d'appliquer les moyens ordinaires de prophylaxie : visite des écoles, examen clinique et bactériologique des gorges, etc. Quant à ceux de Pluvial, qu'il était plus difficile de surveiller, parce que ce village est distant de 7 kilomètres de la ville, il les soumit d'emblée aux injections préventives de sérum, cette pratique fut couronnée des plus heureux résultats. En rapportant cet exemple au X^e Congrès international d'hygiène de Paris (1900), il dit : « J'ai pu constater, à Privas, que dans les familles composées de 74 enfants 56 ont eu la diphtérie ; si dans chaque famille, dès les premiers cas, on avait vacciné tous les enfants on aurait eu vingt malades seulement, 36 auraient été préservés. »

A Lyon, M. le professeur LESIEUR, directeur du Bureau municipal d'hygiène, indique la conduite qu'il a tenue en présence des cas de diphtérie scolaire signalés pendant les années 1909-10 (225 cas) et 1910-11 (128 cas). Cette

conduite a varié selon la bonne volonté des familles, l'influence des paniques de quartier sur la fréquentation scolaire, la multiplicité et la gravité des cas, l'âge des élèves. Il a pu comparer ainsi l'action de la sérophyllaxie à l'action du licenciement sur la marche des épidémies scolaires, car tantôt le licenciement seul a été pratiqué, tantôt le licenciement aidé de la sérophyllaxie, tantôt enfin la sérophyllaxie seule. Naturellement, dans tous les cas on pratiquait la désinfection, l'isolement des malades et des suspects, l'éviction de leurs frères ou sœurs ou de leurs voisins, l'examen clinique et bactériologique des gorges et des nez ; c'est ce que préconise l'« Avis aux parents » affiché dans les classes par les soins du Bureau d'hygiène.

Dans trois écoles (une maternelle en 1909, une école primaire de filles en 1910, une maternelle en 1911), le licenciement dut être prescrit pendant dix jours, sans que les injections de sérum pussent être pratiquées, à l'occasion d'une épidémie de quartier.

Malgré toutes les mesures complémentaires usuelles, malgré les vacances, de nouveaux cas se manifestèrent après la rentrée des élèves et même dans une école maternelle se succédèrent isolément, en chapelet, pendant plus de six mois. Dans ces trois écoles on fut finalement obligé de recourir à de nouveaux licenciements, mais cette fois avec sérophyllaxie, ce qui permit d'en finir avec ce genre d'épidémie.

Quand on associe, en effet, sérophyllaxie et licenciement les statistiques montrent une amélioration notable. C'est ce qui fut fait à Lyon dans huit écoles maternelles et deux écoles de filles en 1910-1911, après un licenciement de dix jours, on pratiquait à la rentrée des injections

préventives amenant la disparition de l'épidémie. « Ainsi, dit M. LESIEUR, en même temps qu'apparaissaient davantage les inconvénients déjà bien connus de la vieille méthode de licenciement hâtif (dissémination des porteurs de germes, suppression de toute surveillance, passage dans une autre école, etc.) la sérophylaxie se montrait de plus en plus capable d'éviter, dans bien des cas, ce licenciement contre lequel les instituteurs et les médecins, les parents et les élèves eux-mêmes ne cessent de protester. »

Avant de montrer par quelques exemples l'efficacité réelle des injections préventives, examinons les résultats insuffisants donnés par les mesures d'isolement et de désinfection dans les casernes, dans les hôpitaux et dans les familles.

2° *Dans les casernes.* — C'est intéressant, à côté du milieu scolaire, de considérer le milieu militaire au point de vue de la morbidité et de la mortalité diphtériques. SÉCHAN constate dans la garnison de Lyon que la mortalité est assez élevée, mais cela tient à ce que l'on dépiste de bonne heure les cas frustes. La mortalité est exclusivement faible, mais elle a nettement diminué depuis l'application de la sérothérapie et surtout de la sérophylaxie. Elle est tombée de 15-60 % avant l'application du sérum à 0-78 % maintenant, grâce à l'observation rigoureuse des malades. Pour peu qu'une angine paraisse suspecte, le malade qui en est porteur est évacué sur l'hôpital, isolé et soumis à un examen bactériologique. Si l'on trouve du bacille diphtérique on fait de suite une injection de sérum ; en outre, tous les hommes qui vivaient

au régiment dans l'entourage immédiat du malade sont surveillés, examinés, et au moindre soupçon de diphtérie évacués sur l'hôpital où ils reçoivent une injection de sérum. L'emploi du sérum vient donc compléter heureusement les divers moyens de prophylaxie.

3° *Dans les hôpitaux.* — En 1900, MOIZARD donne l'histoire démonstrative d'une épidémie survenue dans son service : en dépit de la désinfection de la literie, des lavages de gorge à l'eau bouillie, des instillations d'huile mentholée dans les narines, quatre cas s'y succédèrent en sept jours et l'on dut évacuer la salle ; par contre, six mois après, dans le même service, un nouveau cas de diphtérie se montrait et les injections de sérum, sans qu'on évacuât les salles, suffisaient à arrêter la propagation de l'infection.

Il est très difficile de protéger les rougeoleux et les scarlatineux : la contamination des salles par la diphtérie est plus fréquente et l'évacuation des services moins aisée. En 1901, au pavillon de la rougeole de l'Hôpital des enfants malades, 30 enfants sont atteints de diphtérie, dont 19 du 1^{er} mai au 8 juin. En 1903 on trouve 4 cas sur 105 rougeoleux.

A l'hôpital Bretonneau, pendant l'année 1902-1903, sur 208 entrants au pavillon des scarlatines, 14 avaient la diphtérie, 6 venaient du pavillon de la diphtérie.

Au pavillon des douteux de l'hôpital Trousseau, NETTER constate, du 1^{er} juin au 1^{er} février 1902, le passage de 19 enfants atteints de diphtérie.

Le bacille de LOFFLER peut donc constamment contaminer les salles des pavillons d'isolement, soit qu'il pro-

vienne de la gorge des diphtérique en traitement dans les services, soit qu'il ait été introduit par des enfants encore indemnes en apparence (Parouty). Quelles mesures d'isolement ou de désinfection seraient assez efficaces dans ce cas-là ?

4° *Dans les familles.* — Dans les familles on rencontre d'autres obstacles à une prophylaxie efficace. La contagion y est très grande. NETTER qui a étudié la question cite des statistiques dans lesquelles le nombre de familles présentant des cas secondaires a été de 9, 11, de 41, de 45 %. En 1901, à Paris, il a trouvé une proportion de 34 % sans tenir compte des cas de contagion chez l'adulte et dans les familles où l'enfant serait isolé de bonne heure.

Il faut noter l'importance de la condition sociale de la famille, faisant vivre les circonstances de trois façons :

a) L'enfant est transporté d'une manière précoce à l'hôpital ; la désinfection du logis et des objets usuels ne suffira pas à arrêter la propagation de la maladie qui pourra tenir à l'existence du bacille de LOFFLER dans la gorge des autres sujets de la même famille et à la persistance du bacille dans la gorge de l'enfant rendu à ses parents après un isolement qui, même prolongé, n'en serait pas moins parfois précaire.

b) L'enfant est gardé dans un logis insuffisant, le danger devient plus grand encore, l'isolement du malade demeure incomplet, on ne fait pas convenablement la désinfection, au cours de la maladie, et le petit diphtérique reste une cause permanente de contamination pour sa famille.

c) L'enfant se trouve dans un milieu aisé où un isole-

ment effectif pourrait être fait, mais là encore il faut compter sur les difficultés que rencontre toujours un isolement méthodique, avec la contamination latente de l'entourage, avec l'insuffisance de la désinfection.

B. — LA VALEUR DES INJECTIONS PRÉVENTIVES

Si dans les écoles, dans les casernes, dans les hôpitaux et dans les familles, les moyens de prophylaxie ordinaire sont insuffisants ou mal appliqués, on ne pourra qu'attribuer une valeur de premier ordre à une méthode d'application pratique spéciale et conférant une immunité réelle : nous voulons parler des injections préventives.

Nous allons étudier les résultats obtenus par ce procédé, à l'étranger, en France, et particulièrement à Lyon, où la lutte antidiphthérique a été menée d'une façon énergique sous l'habile impulsion du Bureau d'hygiène et de son directeur, M. LESIEUR, qui, pour bien montrer qu'il intervenait préventivement et non curativement, a créé le mot *sérophyloxie*. Nous verrons surtout le rôle de la sérophyloxie dans les collectivités scolaires où la contagion est la plus grande, la prophylaxie ordinaire la plus insuffisante, les conséquences médicales, morales et sociales les plus graves, mais où l'application de sérum préventif est la plus inoffensive et la plus efficace.

a) *La sérophyloxie à l'étranger.* — C'est particulièrement en Allemagne que l'action préventive du sérum antidiphthérique a attiré l'attention et qu'on a eu à enregistrer de beaux succès.

Dès 1894, ARONSON fait part au Congrès de Budapest de l'action du sérum employé à titre préventif à la dose

de 1 centimètre cube. Sur 130 enfants immunisés 2 furent atteints ultérieurement d'une diphtérie qui évolua de façon bénigne. OTTO KALTZ a pu relever sur 72 enfants soumis au traitement préventif 8 diphtéries légères. BEUMER n'a pas eu à signaler d'infection diphtérique après 14 injections préventives. SCHULER cite 53 immunisations : une seule fois il y eut diphtérie qui, d'ailleurs, a guéri. HAGER et HILBERT ont immunisé, l'un 35 enfants, l'autre 64 : celui-ci eut 7 atteintes bénignes, celui-là 3. Le professeur MÆVIUS, de Hélioland, eut à combattre à différentes reprises des foyers indépendants de diphtérie. Il soumit les proches aux injections de sérum à dose préventive ; en outre, il isola rigoureusement les malades et réussit ainsi à éteindre les petites épidémies.

A New-York, BIGGS, dans l'« Infant Asylum », a 107 cas de diphtérie en 108 jours. Il inocule les 224 enfants encore indemnes : un seul tomba malade dans les trente premiers jours. En 1895, il y eut en tout à New-York 1.043 essais d'immunisation, avec 3 malades seulement dans les trente premiers jours, période influencée par le sérum. En 1896, ADRIEN SMITH rapporte 2.400 immunisations ; 19 enfants eurent dans les deux premiers jours une diphtérie légère, sans effets nuisibles.

A Boston, ERNST fait immuniser régulièrement une fois par mois les infirmières, les malades et les médecins eux-mêmes, de l'hôpital des enfants ; il croit de cette façon avoir oblitéré deux épidémies.

THOMAS, en 1895, inocule 196 enfants au Nursery and Child's hospital de New-York, où 46 cas de diphtérie s'étaient déjà présentés : aucun des enfants inoculés n'est

atteint ; deux employés qui n'avaient pas reçu d'injections préventives furent seuls frappés.

En Italie, BORDONI-UFFREDUZZI combat, en 1898, par les injections préventives une épidémie qui avait éclaté à l'asile Venezia, amenant 40 cas et 2 décès. Sur les 532 enfants encore indemnes, 294 sont immunisés. Aucun ne fut atteint, tandis que deux enfants non inoculés étaient frappés, et l'un d'eux mourait.

Dans les écoles d'internes, POLUVKTOW, en Russie, BERRY, aux Etats-Unis, obtiennent des résultats aussi nets. En Norvège, GURSWALD et LAND rapportent, en 1901, une observation intéressante : « Dans une école supérieure populaire de la paroisse de Klep, disent-ils, on observa, le 22 janvier 1901, 2 cas de diphtérie par les élèves-filles. Les deux malades logeaient dans l'école avec 26 jeunes filles et une institutrice, les autres élèves venaient tous les jours à la maison d'école pour prendre leurs repas. Le 23 janvier, un nouveau cas de diphtérie se manifesta cette fois chez un garçon qui logeait dans le voisinage de l'école. Le 10 février, GURSWALD fit l'examen bactériologique de tous les élèves, des instituteurs, des institutrices et de tous les gens de service, au total de 100 personnes : 25 d'entre elles avaient des bacilles diphtériques dans la gorge sans présenter aucun symptôme clinique de la diphtérie. Le 11 février, GURSWALD et LAND firent des injections préventives aux 100 personnes qu'ils avaient examinées ; une d'entre elles fut atteinte le 12 février ; à partir de ce moment l'école put fonctionner sans qu'on y observât aucun nouveau symptôme de diphtérie. »

Il est impossible de n'être pas frappé de la simplicité de

ces résultats. Nous allons voir qu'en France nous en avons d'aussi remarquables, qui nous intéresseront davantage.

b) *La sérophylaxie en France.* — Nous avons relaté déjà l'essai de M. L. MARTIN, à Flaviac, en 1899, qui a été couronné du plus grand succès, puisque la maladie a disparu surtout là où ont été pratiquées les injections sériques.

1° La même année, survient une épidémie à l'*Orphelinat municipal de Rez, à Saint-Etienne*. Du 13 septembre au 15 novembre 1899, 30 cas d'angine se produisent, 17 sont reconnues diphtériques, 2 sont suivies de mort. Le docteur FLEURY, directeur du Bureau d'hygiène de Saint-Etienne, adopte les mesures suivantes : injections préventives, lavages fréquents de la gorge, isolement des malades, blanchiment des murs, lavage des parquets, désinfection de la literie et des objets contaminés. Au début on n'inoculait que les sujets suspects ou voisins du malade au dortoir, à l'école ou au réfectoire ; mais malgré cela les cas continuaient à se manifester. Or, on ne pouvait licencier l'orphelinat, beaucoup de pupilles n'ayant pas de parents. La seule solution pratique était d'éteindre l'épidémie sur place. On pratique alors systématiquement et à titre préventif une injection de sérum antidiphtérique de 5 centimètres cubes à chacun des garçons non encore inoculés (135 enfants). On n'observa d'accidents d'aucun genre après les injections. En quarante-huit heures l'épidémie de diphtérie est jugulée et on opère la dissociation du bacille diphtérique d'avec le streptocoque et le staphylocoque.

2° En novembre 1900, une épidémie éclate à l'*Hôpital de la Salpêtrière*, section Esquirol, service du docteur VOISIN, où, en quinze jours, elle frappe 18 sujets, du 6 au 21 novembre. Mais, dès le 16 novembre, des mesures énergiques étaient prises : toute enfant atteinte de fièvre ou d'angine était envoyée à la salle des douteux où un examen bactériologique était fait dans le plus bref délai. Tous les enfants étaient maintenus au lit, dans leur salle, et leur température prise matin et soir. Les locaux et objets usuels étaient désinfectés rigoureusement. Enfin, on appliquait le traitement préventif par les injections de sérum antidiphtérique : 10 centimètres cubes à tous les enfants de plus de 10 ans, 6 centimètres cubes à tous ceux de moins de 10 ans. L'épidémie est aussitôt arrêtée, dans une population de 153 enfants.

3° En 1901, la diphtérie s'installe à l'*Orphelinat de Châtillon-sur-Bagneux*. Du 17 au 23 février, 10 enfants avaient été successivement atteints et évacués sur l'hôpital des enfants ; sur les instances du docteur BOURGANEL, la Supérieure l'autorise à injecter préventivement 90 élèves et une religieuse qui, étant fatiguée, offrait un terrain favorable à la maladie. Aucun cas de diphtérie ne se manifeste depuis... Le résultat fut si satisfaisant qu'en mai 1902 la Supérieure, en présence d'une épidémie de la localité, n'ayant encore atteint aucun enfant de l'Orphelinat, pria le docteur COCQUEREAU d'injecter préventivement les 100 enfants (Netter).

4° NETTER publie aussi dans le rapport de la section d'hygiène du Congrès de Bruxelles, en 1903, l'observation d'une épidémie de diphtérie à l'*Ecole Gustave de Rothschild*, relevée par les docteur KAHN et BIGART. Un

premier cas s'étant montré le 10 novembre 1902, suivi de 8 cas jusqu'au 28 novembre, on décide de recourir aux injections préventives de sérum, sans réclamer le licenciement, « mesure qui, évidemment, doit faire cesser l'épidémie à l'école, mais favorise son extension dans les familles qui y envoient leurs enfants ». On pratique 155 injections : 3 enfants ont, le septième et le neuvième jour après l'injection, un érythème apyrétique qui les tient éloignés deux jours seulement de l'école ; un quatrième s'est plaint le huitième jour de douleurs articulaires légères qui ont disparu en vingt-quatre heures. Le bilan des accidents sérothérapiques est donc remarquablement léger. Pas un seul cas n'est survenu à l'école depuis ce moment et elle a pu fonctionner dans sa totalité.

Ces avantages inappréciables ne peuvent être contrebalancés un seul instant par les « petits ennuis » (érythèmes, arthralgies) qui y sont attachés, mais dans une proportion insignifiante.

5° En 1909, MM. BARRET et BENEDIC, avec l'aide de M. le docteur L. MARTIN, ont eu des résultats intéressants dans une épidémie de diphtérie, à *Brienne-le-Château* (Aube). Du mois d'octobre 1908 à novembre 1909, 18 cas de diphtérie furent signalés à Brienne-le-Château, à des intervalles variant de quinze jours à trois mois. Ces cas s'accompagnaient d'engorgement ganglionnaire très prononcé. Sur ces 18 cas, il y eut 6 décès par embolie ou intoxication subite des centres nerveux vers le cinquième ou le sixième jour, alors que les petits malades paraissaient en bonne voie de guérison et ne présentaient plus de fausses membranes, l'état général étant resté bon pen-

dant toute la durée de la maladie. Le traitement employé avait consisté principalement en injections de sérum, plus ou moins répétées. Chaque maison était désinfectée au moyen de fumigations de formol et les linges et les vêtements passés à la lessive bouillante. Ces précautions n'empêchaient cependant pas de nouveaux cas de se produire. Voyant la gravité de l'épidémie et le taux élevé de la mortalité (33,33 %), les docteurs BENEDIC et BARRET décidèrent de demander l'avis de M. le docteur L. MARTIN, de l'Institut Pasteur, qui se mit à leur disposition et vint sur place étudier la marche de l'épidémie et essayer de l'enrayer. Avant son voyage à Brienne, le docteur MARTIN avait été mis en possession de fausses membranes de plusieurs enfants atteints et l'analyse bactériologique avait montré chaque fois : bacilles diphtériques et streptocoques.

Après avoir été mis au courant de l'histoire de l'épidémie et de toutes les circonstances se rapportant à chaque cas, M. MARTIN conseille les injections préventives de sérum antidiphtérique à tous les enfants de la ville jusqu'à l'âge de 14 ans, en laissant de côté les nourrissons de moins d'un an, et mit à la disposition des médecins le nombre nécessaire de flacons de 10 centimètres cubes. Dès leur réception, les docteurs BENEDIC et BARRET effectuèrent à domicile, en quelques jours, les injections recommandées sur 350 sujets environ ; 12 enfants échappèrent à cette mesure prophylactique par le mauvais vouloir des parents et leur crainte irraisonnée du sérum. Ces injections furent pratiquées dans le flanc avec toutes les précautions d'asepsie et d'antisepsie d'usage, flambage des aiguilles et désinfection de la peau par un mélange à par-

ties égales d'éther et de liqueur de Van Swieten, si bien qu'aucun accident imputable à un défaut d'asepsie ne fut signalé. Les injections faites, voici les phénomènes auxquels elles donnèrent lieu :

Immédiatement après la piqûre et dans les heures suivantes quelques enfants présentèrent une légère réaction fébrile, mais la grande majorité n'en fut pas incommodée et ne garda pas la chambre. A partir du huitième jour jusqu'au vingtième, 8 % des enfants ayant reçu l'injection préventive présentèrent des éruptions polymorphes, soit localisées au niveau de la piqûre (abdomen et cuisses), soit généralisées, affectant la forme tantôt de la rougeole, tantôt de l'urticaire, certains accusèrent des douleurs articulaires sans gonflement, le tout avec accompagnement de fièvre et d'embarras gastrique. Les parents avaient été prévenus des conséquences éventuelles de l'injection et ne s'en effrayèrent point. D'ailleurs, les éruptions disparaissaient rapidement en deux ou trois jours avec tout leur cortège. Ce sont là les seuls accidents constatés. Ils n'eurent rien de grave et doivent être considérés comme tout à fait négligeables en face du résultat obtenu.

En effet, *du jour où furent pratiquées les injections préventives il n'y eut plus un seul cas de diphtérie à Brienne*, de décembre 1909 au 20 juillet 1911.

Les docteurs BENEDIC et BARRET, encouragés par cette expérience qui leur parut décisive, eurent l'occasion de la répéter.

Dans la commune de *Maizière-les-Brienne*, un cas de diphtérie fut soigné en juillet 1910 ; l'analyse bactériologique fut faite à l'Institut Pasteur. Deux nouveaux cas,

dont un mortel (médecin prévenu trop tard) se déclaraient en janvier 1911. Peu de jours après tous les enfants du village furent injectés préventivement, même les nourrissons, mais ceux-ci ne recevaient que 5 centimètres cubes de sérum. Les accidents éruptifs articulaires se présentèrent dans la même proportion qu'à Brienne (8 %) et avec la même bénignité. Les injections eurent le même résultat, dès qu'elles furent pratiquées l'épidémie s'arrêta.

7° Nouvelle épidémie dans la commune de *Petit Mesnil*, vers la fin de mai 1911 jusqu'au 27 juin 1911, 4 cas dans des familles différentes, dont un décès par néphrite-anurie. Il y avait eu un cas en 1909 et deux cas en 1910. Le 27 juin 1911, tous les enfants de la commune (50) reçurent une injection de 10 centimètres cubes de sérum, au-dessus d'un an, et 5 centimètres cubes au-dessous d'un an. Après les injections on remarqua les mêmes accidents et la même proportion que dans les deux séances précédentes. Il n'y eut plus de nouveaux cas de diphtérie dans ces communes.

Ces trois séances d'injections préventives sont intéressantes à rapporter, car elles montrent les résultats que l'on peut obtenir dans une commune ou dans une petite agglomération à l'aide de la sérophylaxie.

8° *Les résultats obtenus à Lyon.* — A Lyon, le Bureau municipal d'hygiène s'est efforcé de faire accepter les injections préventives de sérum antidiphtérique dans les écoles contaminées par la diphtérie. L'Institut bactériologique de Lyon a fourni gracieusement le sérum et des degrés antitoxiques, qui, quoique moins efficaces, ont une certaine action. M. le docteur LESIEUR signale les

résultats obtenus à la Société de Médecine publique et de génie sanitaire, le 27 juillet 1910.

C'est surtout dans les écoles maternelles qu'une intervention énergique a été rendue nécessaire ; on pratiqua, dès octobre 1910, des injections préventives demandées du reste explicitement par les familles à l'instigation du Bureau d'hygiène. La lutte fut entreprise dans les principaux foyers scolaires frappés par la diphtérie ; alors que le licenciement, la désinfection, la surveillance des suspects ne se montrèrent pas suffisants, la sérophylaxie arrêta les petites épidémies. Dans treize écoles maternelles les enfants reçurent du sérum à titre préventif ; dans quelques-unes, malgré l'absence de licenciement, on n'eût à déplorer aucun cas nouveau en dehors de ceux qui avaient nécessité l'intervention prophylactique. Au total, M. LESIEUR a pu faire accepter l'usage du sérum préventif chez 730 enfants, dont 270 reçurent des dragées antitoxiques et 460 des injections de sérum. Malgré la très forte épidémie de cette année, malgré le voisinage de camarades ou de parents diphtériques, aucun de ces enfants ne fut atteint. Et aucun d'eux n'éprouva le moindre malaise du fait de la sérophylaxie. En comparant la méthode du licenciement et celle du sérum préventif, l'avantage est tout à cette dernière.

M. LESIEUR s'élève avec raison contre le licenciement, mesure qui à tous les points de vue est, non seulement inutile, mais nuisible. Il remarque qu'en police sanitaire maritime, dans la défense contre les maladies pestilentielles, la surveillance des passagers, la destruction des rats et des puces, la désinfection, peuvent amener la sup-

pression des antiques quarantaines vexatoires et souvent dangereuses.

De même, en hygiène scolaire, le sérum tuera le licenciement ; la surveillance des enfants suspects en est facilitée, car la dissémination des porteurs de germes rend impossible la protection de l'enfant et de sa famille.

En 1911, à Villeurbanne, on eut un exemple particulièrement démonstratif de la valeur du sérum comparée à celle du licenciement :

« Deux écoles privées très voisines (une maternelle, une école primaire de garçons) échappant à l'inspection médicale furent frappés par la diphtérie, sur les confins des communes de Lyon et de Villeurbanne, alors que la diphtérie sévissait particulièrement dans cette commune. Au début de février 1911, puis de mars, puis du 15 au 25 avril, enfin les 9 et 15 mai, 12 cas furent signalés à l'école maternelle ; à l'école de garçons, de même, on déclara 6 cas du 4 au 15 mai, surtout chez les frères, les sœurs, les voisins des précédents : il s'agissait d'une véritable et très importante épidémie de quartier. Une dizaine d'examen bactériologiques purent être pratiqués chez les enfants suspects, quelques injections purent être faites, chez les frères et sœurs, des désinfections furent opérées, le licenciement de l'école maternelle dût être ordonné. Mais il y avait eu plusieurs décès.

« Pendant ce temps, la Municipalité de Villeurbanne, suivant l'exemple donné à Lyon, défendait avec grand succès ses écoles par la sérothérapie préventive, aidée par les examens bactériologiques. Or, dans le même quartier que ces écoles privées, dans le même milieu, à la même époque, une école municipale lyonnaise située exactement

entre les deux précédentes, et tout à côté d'elles, malgré les échanges inévitables d'enfants, les rapports constants entre les familles, n'eut à déplorer qu'un cas en avril, un en mai, un en juin. Soumise régulièrement à l'inspection médicale scolaire, elle était particulièrement surveillée ; elle fut désinfectée, mais surtout un très grand nombre d'enfants fréquentant cette école avaient, à la fin de l'année précédente, et à l'occasion de quelques cas antérieurs, reçu du sérum antidiphtérique, soit en injections, soit en dragées, et leurs parents avaient, dès cette époque, été invités à la défense scientifique contre la diphtérie. L'immunité semblait ainsi avoir été plus durable qu'on ne le croit généralement ; de même, LESAGE estime que parfois elle peut être encore manifeste après huit mois.

« Cette petite histoire a la valeur d'une expérience (M. Lesieur). »

On ne peut plus douter maintenant, à la lumière des quelques exemples que nous venons de donner, de la valeur pratique de la sérothérapie préventive, surtout dans les collectivités scolaires. Il ne faut pas se dissimuler qu'il est souvent difficile de faire accepter aux malades et à leurs familles cette ligne de conduite, et pourtant il y a lieu d'en généraliser l'usage, d'autant plus qu'elle n'offre aucune gravité et que les inconvénients assez rares qui en résultent sont réellement négligeables chez des enfants sains. On objectera souvent la faiblesse de l'enfant, mais une injection de 5 centimètres cubes peut très bien être supportée sans inconvénient. Il n'y aurait guère de réserve à faire que pour les tuberculeux ; il semble qu'il vaille mieux s'abstenir de tout traitement sérothé-

rapide et avoir recours seulement au traitement local. Mais pratiquement, dans les écoles, il faut tenir compte que l'inspection médicale écarte et isole pour les soigner les enfants dont la tuberculose se manifeste cliniquement ; les autres n'ont rien à craindre du sérum, et, au contraire, tout à gagner, car la diphtérie pourrait évoluer chez eux d'une façon plus rapide.

Nous allons examiner maintenant les objections que l'on fait à la sérophylaxie, et nous allons voir en particulier si la crainte des accidents sériques et anaphylactiques est bien justifiée.

Les Objections à la Sérophylaxie

Malgré les résultats brillants indiqués par les différents essais de sérothérapie préventive, beaucoup de médecins pensent que la méthode a des avantages peu marqués et présente surtout des inconvénients.

Les différents motifs que l'on fait valoir contre l'injection préventive peuvent être rangés sous trois chefs principaux :

1° *Tous les sujets exposés ne sont pas nécessairement atteints de diphtérie et l'on se flatte souvent d'empêcher les contagions en isolant le malade, en désinfectant les locaux et les objets.*

Dans le chapitre précédent nous avons répondu à cette objection : les moyens de prophylaxie habituels ne sont pas d'une efficacité absolue, car souvent l'isolement est impossible et des objets peuvent échapper à la désinfection. Il faut considérer de plus la fréquence des porteurs sains et des convalescents, chance de contamination dans les familles qui ont présenté un cas de diphtérie (34,5 % des familles à Paris, en 1901, dans des cas où cependant l'enfant avait été isolé de bonne heure).

2° *On a signalé des cas assez nombreux auxquels la diphtérie a été constatée chez des sujets inoculés.*

Ces insuccès sont de deux ordres. Au moment de l'inoculation les doses de sérum injectées ont été trop faibles

(5-10-20-50 et même 100 unités antitoxiques). Il faut employer au moins 250 ou mieux 500 unités ; en injectant 5 centimètres cubes on injecte 1.000 unités.

Une autre réserve, c'est que l'inoculation ne confère qu'une immunité temporaire qui ne s'établit pas immédiatement. Mais elle confère une immunité réelle du deuxième au vingt-huitième jour, et c'est précisément pendant cette période que les chances de contagion sont les plus grandes (81,7 % des cas). Il faut remarquer aussi que cette immunité est beaucoup plus difficile à obtenir chez les rougeoleux.

3° On a été impressionné par la crainte des accidents imputables aux injections de sérum.

Voilà la grande objection : le médecin se fait scrupule de recourir au sérum quand il s'agit de sujets bien portants.

« Depuis que le professeur RICHET a introduit dans la science la notion si féconde de l'anaphylaxie, la pathogénie des accidents consécutifs à la réinjection d'un sérum hétérogène, chez les individus traités par ce même sérum, s'est singulièrement éclaircie. Mais à partir de ce moment, hantés par les résultats expérimentaux obtenus chez certains animaux, et notamment par ARTHUS chez le lapin, et par Th. SMITH chez le cobaye, quelques médecins se sont mis à considérer comme extrêmement redoutables des accidents qui jusque-là avaient paru dénués de toute gravité dans l'immense majorité des cas ; on a incriminé la toxicité des sérums thérapeutiques et l'anaphylaxie sérique pour expliquer les manifestations pathologiques les plus diverses, généralement sans apporter

aucune preuve et souvent même contre toute vraisemblance. Il importe de réagir contre ces tendances fâcheuses qui sont de nature à nuire aux malades en restreignant ou en retardant l'emploi des diverses sérothérapies. »

Ces paroles de M. Louis MARTIN indiquent bien tout l'intérêt qu'il y a à examiner une série d'accidents considérés comme consécutifs aux injections de sérum. L'opposition que l'on a faite à cause de ces accidents au traitement par le sérum paraît avoir plus de valeur quand il s'agit d'inoculer des personnes saines. Beaucoup de médecins arrivent à avoir peur de faire courir à l'individu le risque aléatoire d'une poussée d'urticaire, de quelques douleurs articulaires, d'une fièvre passagère, et préfèrent l'exposer à contracter une diphtérie que le sérum est parfois impuissant à guérir quand elle est associée.

VON PIRQUET, de Baltimore, a bien décrit les conditions d'apparition de ces accidents, au point de vue expérimental. Dans *The Archives of Internal Medicine* du 15 février 1911 (1).

« La première injection de sérum de cheval, dit-il, que nous employons comme porteur d'antitoxine de la diphtérie, le tétanos, la fièvre scarlatine et la méningite épidémique n'a pas seulement une influence antitoxique, mais souvent est cause de symptômes propres qui consistent en urticaire, fièvre, œdème et douleurs dans les jointures. Ils sont dus au sérum de cheval, car ils se montrent aussi après l'injection de sérum de chevaux bien portants, non traités préalablement avec des toxines diphtériques ou autres (Bokay-Johannessen). Ces symptômes, auxquels

(1) Nous devons la traduction de ces passages à l'amabilité de notre camarade le docteur Haton.

SCHICK et moi avons donné le nom de *maladie de sérum* se produisent seulement par exception immédiatement après l'injection. La plupart du temps une incubation de huit à douze jours est nécessaire pour leur apparition. Mais à la répétition de l'injection on note une marche différente :

Observation E. E. — Injection de 200 centimètres cubes de sérum scarlatineux de MAUSER, le soir du septième jour une grave maladie du sérum apparaît, qui consiste en une enflure des ganglions lymphatiques de la région, fièvre 45°5, œdème et rash, ce dernier consistant d'abord en urticaire. Plus tard, il prend le caractère d'un érythème polymorphe (érythème marginé aberrant de Marfan).

Trente-huit jours après des enfants reçoivent des doses immunisantes de 1 centimètre cube de sérum antidiphthérique, parmi lesquels E. E. Après huit heures, E. E. a de la fièvre, un œdème de l'avant-bras au point d'injection. Le matin suivant on note une enflure rouge, douloureuse, remontant jusqu'au milieu du bras, et dans l'après-midi un rash général à caractère urticaire. La fièvre dure trente-six heures, puis l'enflure décroît graduellement. Au sixième jour, nouveau rash général. »

A propos de cette observation, Von PIRQUET montre la différence d'évolution des accidents dus à la première et de ceux dus à la deuxième injection. Les accidents dûs à la première injection sont tardifs et produisent des phénomènes généraux sans réaction locale. Les accidents dûs à la deuxième injection sont précoces et amènent une réaction locale.

« GOODALL remarque, dans son journal de 1907, que,

dès 1898, il avait rapporté trois cas dans lesquels l'injection d'antitoxine était immédiatement suivie de fièvre et d'autres symptômes. Dans ces trois cas l'injection préalable avait produit une maladie du sérum, dans la deuxième semaine après l'injection. Le troisième cas est extrêmement typique : un quart d'heure après la réinjection l'enfant devient gravement malade, rash ressemblant à de l'urticaire, cyanose, pouls rapide et petit, contractions. A ce moment, GOODALL ne tira pas conclusion de ces trois cas... Après la première injection la maladie du sérum apparaît rarement avant le sixième jour, plus souvent au huitième et au neuvième, moins fréquemment plus tard, tandis que chez les enfants réinjectés nous trouvons que les symptômes usuels constituent une réaction immédiate dans les vingt-quatre heures, et un second maximum de l'apparition de la maladie se montre au sixième et au septième jour, c'est-à-dire environ deux jours plus tôt que le maximum chez les malades injectés pour la première fois. VON PIRQUET et SCHICK appellent ceci *la réaction accélérée*.

La réaction accélérée est cliniquement semblable au type normal de la réaction, elle consiste en fièvre, urticaire, etc., sans symptôme spécial au point d'inoculation, mais elle disparaît plus rapidement. En général, la maladie apparaît le plus fréquemment lorsque de plus grandes quantités de sérum ont été administrées. »

VON PIRQUET donne des tables à l'appui de ses affirmations ; nous ne voulons pas insister, et pour nous il importe seulement, au point de vue pratique, de distinguer les accidents tardifs ou précoces, dûs à une première ou à une deuxième injection.

GRASSET distingue aussi les accidents précoces et les accidents tardifs, mais il indique au début que « la constatation de ces accidents ne doit en rien arrêter les médecins dans l'emploi de ce sérum, ni limiter ce merveilleux traitement de la diphtérie. »

1° *Ces accidents précoces* se traduisent localement par de l'œdème avec douleur et rougeur (surtout dans les injections répétées. Les phénomènes généraux sont, dans les cas sérieux, des nausées, des vomissements, un pouls petit, rapide, de la dyspnée et de l'angoisse. Les myalgies et les arthralgies sont rares ; dans les cas légers un peu d'agitation, de la fièvre et de la courbature. Ils disparaissent rapidement, quelquefois en une ou deux heures, plus souvent après six ou huit heures.

2° *Les accidents tardifs* éclatent du cinquième au vingtième jour après l'injection. Ils représentent 14 % des cas étudiés en France, d'après L. MARTIN, et ils sont plus fréquents chez les enfants non diphtériques, ce qui nous intéresse au point de vue des injections préventives. Ils se traduisent le plus fréquemment par un exanthème (angine, laryngite, entérite, vulvite).

Comme forme d'exanthème on peut avoir l'urticaire, l'érythème marginé aberrant décrit par MARFAN et LEMAIRE en 1907, enfin les érythèmes polymorphes.

On peut constater, en outre, des arthralgies, des myalgies, des engorgements ganglionnaires et de la température.

La physiologie pathologique de ces accidents ne nous arrêtera pas ; on a des troubles moteurs, des troubles psychiques et des troubles vaso-moteurs, comme le distingue M. le professeur P. COURMONT, d'où mise en jeu

dans des proportions diverses discutées par les auteurs, du système nerveux central, de l'hypotension et des modifications du sang, des troubles respiratoires et de l'asphyxie. Mais, en somme, il n'y a pas de critérium anatomique, symptomatique ou physiologique immédiat.

« Un des points les plus troublants de la question, dit M. P. COURMONT, c'est la constatation clinique des *accidents graves*, mortels parfois. Disons tout de suite qu'ils sont très rares.

DOERK n'a pu en réunir que 20 cas et GILLETTE, de New-York, que 28 cas, causés par le sérum antistreptococcique et surtout antidiphtérique. La plupart des cas de GILLETTE sont mortels, soit chez des adultes, soit chez des enfants ; il s'agissait presque toujours d'une première injection. Dans ce cas, les sujets avaient presque toujours une prédisposition toute spéciale, c'étaient soit des asthmatiques (GILLETTE), soit des tuberculeux. Ces tuberculeux ont une prédisposition toute spéciale aux accidents sériques, soit ordinaires, soit graves immédiats. »

1° *Les accidents mortels* dus au sérum sont excessivement rares, et l'on ne connaît que quelques cas classiques :

En 1895, Izor AFOLDI cite l'observation d'un enfant de trois ans à qui on injecte préventivement 2 centimètres cubes de sérum, quarante-huit heures après il a une température de 40°, des douleurs lombaires, une albuminurie intense ; le troisième jour il a des nausées et son corps se couvre de pétéchies, il meurt le quatrième jour.

En 1895, MOIZARD et H. BOUCHARD communiquent à la Société Médicale des Hôpitaux le cas d'une petite fille de

6 ans atteinte d'une angine non diphtérique. Elle reçut 10 centimètres cubes de sérum, sa sœur ayant eu la diphtérie quelque temps auparavant, l'angine s'améliora rapidement, mais au bout de quelques jours la température s'éleva, l'enfant eut une éruption ortiée et mourut au milieu de convulsions.

POUR SEVESTRE, CHANTEMESSE et RENDU, cet accident n'est pas dû au sérum.

En 1895 encore, GUINON et ROUFFILANGES traitent une angine membraneuse par le sérum, l'enfant meurt avec anurie et convulsions urémiques.

JOHANESSEN, la même année, note la mort d'un enfant de trois ans inoculé préventivement.

Un accident qui fit sensation fut la mort du fils du professeur LANGHERANS, mais peut-être le sérum renfermait des substances toxiques violentes.

On ne peut pas tenir grand compte de tous ces accidents, car ils se sont produits au début de la pratique de la sérothérapie ; or, une méthode à son origine ne va pas sans quelques imperfections (1).

2° On a observé aussi des *accidents graves*.

En 1904, M. le professeur TEISSIER communique à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon le cas d'une petite fille qui, après une injection intrarectale du sérum anti-diphtérique présenta une éruption urticariée étendue, avec

(1) J. DREYFUS (Serumtode, infolge von Anaphylavie ? *Münch. med. Woch.*, 23 janvier 1912) cite un cas de Leuzmann dans lequel un enfant de sept ans, qui, un an avant, avait reçu une injection préventive, présenta, lors d'une nouvelle injection curatrice, le tableau d'une intoxication caractérisée suivie de mort, où seule l'hypersensibilité du sujet est à incriminer.

des arthralgies, une température de 41° et un état alarmant.

La même année, M. Paul COURMONT a pu constater deux cas d'accidents anaphylactiques d'apparence grave, dont un est dû au sérum antidiphtérique : c'est l'histoire d'une fillette de 6 ans qui, au cours d'une diphtérie torpide et prolongée, reçut trois injections de sérum de 10 centimètres cubes chacune. La malade était convalescente et apyrétique depuis huit jours lorsqu'elle fut prise d'une éruption polymorphe généralisée avec douleurs et gonflements articulaires, fièvre élevée, état général alarmant, œdème de la face et des grandes lèvres, mais pas d'albumine. Trois jours après la fièvre tombait, l'éruption disparaissait et tout rentrait dans l'ordre.

Or, un an auparavant, cette fillette avait eu, à la suite d'une grippe, un érythème noueux très intense, à forme rhumatoïde articulaire, auquel ressemble beaucoup l'éruption avec polyarthrites fébriles causées par le sérum. Il s'agissait donc d'une idiosyncrasie spéciale à faire des éruptions avec déterminations rhumatoïdes, à propos de toutes les intoxications, qu'il s'agisse de toxine grippale ou de sérum thérapeutique.

En 1911, le docteur E. CERRANO, en Italie, signale une manifestation clinique rare d'anaphylaxie par sérum antidiphtérique ; une fillette de 5 ans avait eu la diphtérie deux ans auparavant et reçu à ce moment deux injections de sérum de Sclavo, sans suites fâcheuses. Le 8 septembre 1910, nouvelle attaque diphtérique, on injecte 1.500 unités de sérum de Sclavo ; le 9, amélioration ; le 10, pas de fausses membranes, état général excellent. Le 18, accident d'anaphylaxie, abattement, flexion des

membres, température de $39^{\circ}6$, pouls fréquent, douleurs de tête, douleurs articulaires violentes, surtout au genou et au cou-de-pied ; outre la flexion on observe une rougeur des articulations avec léger œdème. Même état le soir, $39^{\circ}2$; le lendemain, amélioration, $38^{\circ}7$, urines rares. Le 20, l'état est satisfaisant, les œdèmes ont disparu, les douleurs sont insignifiantes, les urines plus abondantes, la température $37^{\circ}2$. Le 21, la guérison est complète.

A l'Hôpital des Enfants Malades, en janvier 1913, MM. AVIRAGNET et HALLÉ ont observé certains faits assez rares, qu'ils décrivent sous le nom de « *phénomène d'Arthus gangreneux* » : Mais avant de l'étudier ils déclarent hautement que rien ne peut faire changer et leur confiance dans la sérothérapie, et les règles d'application d'une méthode consacrée par l'expérience. Ils font une sorte de déclaration de principe pour qu'on ne tire pas des conclusions erronées des faits qu'ils rapportent ; dans leur enseignement, en effet, ils s'efforcent de faire pénétrer dans l'esprit des élèves que la sérothérapie n'est pas dangereuse, que les quelques très rares accidents qu'elle peut faire naître ne sont rien auprès des dangers de la maladie qu'elle combat ou prévient, que la crainte justifiée de l'anaphylaxie, en particulier, ne compte pour ainsi dire jamais dans les préoccupations du médecin chargé des soins des diphtériques. Ils déplorent que l'application du sérum soit souvent si mal comprise par un grand nombre de praticiens, que certains médecins redoutent des accidents dès la première piqûre, n'y consentent qu'à regret et à des doses tout à fait insuffisantes, et méconnaissent que la meilleure dose de sérum est celle qui est donnée le plus tôt possible et en quantité convenable.

Chez quatre petits malades ayant eu antérieurement une ou plusieurs injections de sérum antidiphtérique, dans un but curatif ou prophylactique, ils ont observé, après une nouvelle injection, l'apparition locale d'un placard d'œdème pseudo-phlegmoneux se compliquant rapidement d'une nécrose hémorragique évoluant à la manière d'une gangrène extensive de la peau. Trois de ces malades avaient déjà présenté de l'urticaire généralisée d'emblée lors d'une ou plusieurs injections antérieures. D'autre part, ces sujets, dont le moins jeune avait 4 ans, se trouvaient dans des conditions d'infection grave et convalescents de fièvres éruptives (3 rougeoles, 1 scarlatine) ; deux succombèrent avant la chute de l'escarre, les deux autres au cours d'une extension énorme de la gangrène.

Les auteurs ont soin d'ajouter qu'en pratique on n'a pas à tenir compte d'accidents aussi rares (1).

3° *Les accidents* les plus fréquents et aussi les plus légers sont les *érythèmes*. Dans sa thèse de Paris, en 1912, ROBERT, sous l'inspiration de MARFAN, les a étudiées, recherchant leur fréquence.

DUBREUILH, en 1895, donne sur 1.946 cas traités par le sérum 224 cas d'exanthèmes (12,58 %), divisés en :

Urticaires	156 cas
Erythèmes scarlatiniformes	46 —
— polymorphes	31 —
— rubéoliformes	11 —

(1) M. le Dr PÉHU, chef du service des diphtéries à l'hôpital de la Charité de Lyon, a bien voulu nous communiquer l'observation d'un enfant qui fit des accidents graves de réinjection sérique au 43^e jour : prurit intense *cinq minutes* après l'injection, placards érythémateux, puis, les jours suivants, douleurs articulaires vives et pneumonie à évolution classique vers la guérison.

MOUSSOUS, en 1895, sur 38 cas, trouve 9 exanthèmes, dont 2 scarlatiniformes.

SEVESTRE et MESLAY publient, la même année, 179 cas de diphtérie survenus à l'hôpital Trousseau, sur lesquels ils ont 27 exanthèmes, dont 4 scarlatiniformes et 1 polymorphe.

LOBLIGEOIS, dans sa thèse de Paris, en 1902, indique 93 exanthèmes, dont 39 scarlatiniformes, sur 1.310 cas.

DETOT, en 1905, dans sa thèse, donne les statistiques du pavillon de la diphtérie de l'Hôpital des Enfants malades. En six mois il y eut 328 entrées, avec 28 érythèmes scarlatiniformes, dont 2 seulement chez des enfants non diphtériques, et 19 cas d'urticaire.

En 1904, MALOT publie dans le *Lyon Médical* les résultats obtenus dans le service des garçons de l'asile Michel Perret avec du sérum antidiphtérique lyonnais : 45 enfants de 4 à 15 ans ont été injectés avec 5 centimètres cubes de sérum. Il y eut 5 cas d'éruption du deuxième au troisième jour, soit un pourcentage de 11 %. Ces accidents ont été d'une bénignité absolue.

ROBERT, enfin, donne les statistiques des familles des diphtériques à l'hôpital BRETONNEAU, dans le service des docteurs BOULLOCHE et GUINON.

En 1908, sur 407 cas, il y eut 47 érythèmes, dont 79 urticaires.

En 1909, sur 416 cas, 83 érythèmes, dont 77 urticaires.

En 1910, sur 553 cas, 136 érythèmes, dont 728 urticaires.

En 1911, 1^{er} semestre, 369 cas, 128 érythèmes, dont

116 urticaires, ce qui donne comme proportion sur 100 éruptions :

92,16 %	d'érythèmes ortiés ;
7,60 %	— scarlatiniformes ;
0,23 %	— morbilliformes.

Les érythèmes sont plus rares en hiver qu'aux autres saisons. La quantité du sérum n'a aucune influence, des enfants recevant 100, 150, 200 centimètres cubes de sérum, en huit jours, n'ont rien. D'autres, au contraire, après une simple injection de 20 ou même 10 centimètres cubes ont souvent un érythème intense avec élévation de température. La *qualité* du sérum a beaucoup d'importance. Le sérum frais, comme l'a signalé CHANTEMESSE en 1901 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, produirait beaucoup plus d'éruptions que le sérum ancien. Il est intéressant d'ajouter que la statistique établie par M. LESIEUR d'injections préventives chez des enfants sains dans les écoles ne comporte aucun insuccès, ni aucun accident.

Après avoir décrit les principaux accidents survenant au cours des injections de sérum, nous devons nous demander, d'une part, si tous ces accidents naissent imputables au sérum, d'autre part, si les conditions d'âge et de prédisposition individuelle n'ont pas quelque importance.

MARFAN a bien insisté sur ce point que tous les accidents ne doivent pas être imputés au sérum. D'après lui, il ne faut accepter comme accidents d'origine sérieuse que ceux qui s'observent chez des sujets sains injectés avec du sérum de cheval neuf ou immunisé ; ces accidents

dépendant sûrement et exclusivement d'une intoxication par le sérum, ce sont les érythèmes localisés et fugaces, quelques phénomènes douloureux de l'urticaire. On les observe quand on injecte du sérum antidiphtérique à titre préventif à des sujets sains, comme quand on fait des injections de sérum de cheval neuf, de cheval non immunisé, « car ce qui est vénéneux dans le sérum ce n'est pas la toxine ou l'antitoxine, c'est le sérum de cheval en tant que sérum de cheval, en tant que sérum hétérogène ».

MARFAN rejette donc hors du cadre des accidents sériques les érythèmes décrits du reste par Germain SÉE, quarante ans avant l'emploi du sérum : érythèmes marginés, aberrants, érythèmes scarlatiniformes et morbilliformes, généralisés et fébriles. Il faut en rechercher le point de départ dans une infection surajoutée à la maladie causale. La plus grande fréquence de l'érythème scarlatiniforme depuis l'emploi du sérum est apparente, car autrefois la mort interrompait un grand nombre de diphtéries, et le sérum en a fait une maladie nouvelle en nous permettant d'observer des accidents comme le « syndrome secondaire de la diphtérie maligne de MARFAN » ou les paralysies qui, rares avant son emploi, font que les descriptions des anciens auteurs sont aujourd'hui insuffisantes et incomplètes.

Pour MARFAN, l'érythème scarlatiniforme généralisé et fébrile, précoce ou tardif, est une maladie nouvelle greffée sur la diphtérie, ressemblant à la scarlatine au point de vue des caractères objectifs de l'éruption, de la rougeur et du gonflement des amygdales, un peu d'albumine et de la polynucléose dans le sang, ce qui est en

faveur de l'origine infectieuse de cet accident avec un cycle analogue à celui de la scarlatine.

Par conséquent, il ne faut pas tenir compte de ces accidents et en faire un argument contre les injections préventives ; au contraire, on est d'autant plus sûr de ne pas les avoir qu'on agira plus tôt ; c'est une certitude absolue quand on agit préventivement.

La valeur préventive du sérum est encore à apprécier quand on tient compte des conditions dans lesquelles on agit ; on injecte des jeunes enfants sains. Or, les accidents sont surtout fréquents chez les adultes et chez les malades ou les prédisposés.

M. le docteur MARTIN attire l'attention sur ce point : les adultes sont beaucoup plus incommodés par le sérum que les enfants. Quand dans une famille on injecte préventivement les parents, ceux-ci sont plus sujets aux éruptions qui durent plus longtemps ; les douleurs articulaires persistent plusieurs jours, les obligeant à garder le lit. En raison de ces incapacités du travail pénible il vaut mieux ne pas abuser du sérum chez les adultes ; le danger, du reste, est moins grand et moins immédiat que dans les collectivités d'enfants, où le rôle du sérum est surtout d'agir vite. Chez les adultes l'injection n'est vraiment utile et indispensable que quand les parents du petit malade restent en contact constant avec lui : les chances de contamination varient avec chaque famille, d'où variation dans l'indication des injections.

C'est ce que M. THAON, de Nice, rappelle au Congrès de médecine tenu à Paris en 1912.

L'état antérieur du sujet est aussi un point intéressant à considérer. M. LOUIS MARTIN en tient compte, surtout

quand il s'agit de tuberculeux. JOHANNESSEN considère que les ascensions thermiques sont plus fréquentes chez les malades atteints de tuberculose. VARIOT a insisté sur les poussées conjectives qui peuvent résulter de l'emploi du sérum chez les tuberculeux. Cependant le nombre de cas où le sérum s'est montré inoffensif est bien plus considérable. NATTAN-LARRIER considère le danger des injections préventives chez les tuberculeux comme plus théorique que réel. RIST également ne pense pas que la tuberculose crée un état de sensibilité spéciale à l'égard des injections sous-cutanées de sérum de cheval.

Mais RAHN estime que le sérum peut provoquer une aggravation des processus qui siègent en général dans les ganglions trachéobronchiques. MARTINET signale cette prédisposition des états lymphatiques. M. LESIEUR croit aussi à l'influence prédisposante de la tuberculose.

Par conséquent, il faudra être prudent dans l'administration du sérum à des enfants qui ont manifestement des tares tuberculeuses, sans cependant reculer devant les nécessités d'une prophylaxie efficace.

Nous devons tenir compte aussi d'une maladie prédisposant à la diphtérie et qui frappe bien les agglomérations d'enfants : la rougeole. Les injections préventives de sérum antidiphtérique sont encore mieux indiquées, et il faudra agir d'une façon plus énergique, car les morbillieux ont une immunité moins forte, et on devra doubler, d'après NETTER, la dose de sérum.

Ainsi donc, il faut se méfier que la crainte exagérée des accidents sériques, d'ailleurs problématiques, empêche les sujets de se soumettre aux injections de sérum antidiph-

térique, dans tous les cas suspects, alors même qu'un examen bactériologique aurait été négatif.

M. Louis MARTIN constate que cette peur de l'anaphylaxie devient vraiment une phobie contre laquelle il est grand temps de réagir, sinon la mortalité diphtérique augmentera rapidement. Ce serait une grande faute de ne pas injecter les enfants exposés à une contamination si fréquente.

MM. Jean MINET et LECLERCQ insistent à la suite du professeur MARFAN et de ses élèves WEILL-HALLÉ et LEMAIRE, sur les risques graves que l'on fait courir au malade en ne le traitant pas par un sérum dont il a besoin, sous prétexte qu'il a reçu déjà des injections d'un sérum antitoxique et qu'on redoute des accidents sérieux. « La mort serait trop souvent le résultat de l'abstention thérapeutique si l'on n'était bien pénétré de l'idée que, au contraire, les accidents sérieux sont extrêmement rares. »

« Et puis, même s'il était bien prouvé, conclut M. le professeur LESIEUR, que la sérophylaxie a été, très exceptionnellement, la cause de quelques accidents individuels graves, serait-il légitime de priver la collectivité scolaire de l'aide précieuse que peut lui fournir le sérum contre une maladie si contagieuse et si souvent mortelle que la diphtérie ?

« Les succès ou les accidents rarissimes du traitement pastorien doivent-ils empêcher les personnes mordues de s'y soumettre ? Supprime-t-on la vaccination antivariolique parce qu'elle a présenté parfois des inconvénients ?

« Toutes les actions biologiques sont exposées à des accidents, à des succès, à des échecs partiels, ce n'est pas

une raison pour les condamner, pour les récuser en général. Une fonction aussi physiologique que la maternité présente elle aussi ses incidents, ses accidents, ses deuils : est-ce une raison pour qu'on ne fasse plus d'enfants ?

« De même, la défense de la collectivité scolaire doit continuer à lutter scientifiquement contre les maladies épidémiques, même au prix de quelques accidents, d'ailleurs rares, et en cherchant, bien entendu, à les éviter de plus en plus. Agir autrement serait se rendre responsable d'un bien plus grand nombre de ces malheureux, de contagions et de morts. »

La discussion des dangers imputables aux sérums thérapeutiques a été traitée également par notre camarade R. SALLE (Th. de Lyon, 1913) ; il en ressort, comme de la plupart des travaux récents suscités par la généralisation de l'emploi de ces moyens de traitement qu'il ne faut pas attacher aux manifestations sériques et anaphylactiques une importance trop grande.

Dans l'état actuel de la science on peut rechercher, d'ailleurs, comment on peut prévenir les quelques accidents auxquels sont exposés les malades. C'est ce que nous allons faire, et il ne nous restera plus après qu'à poser d'une façon nette les indications des injections préventives.

La Lutte contre les Accidents Sérothérapiques

Si l'on ne peut pas dire que les accidents de la sérothérapie soient toujours négligeables, du moins peut-on affirmer qu'ils ne se produisent que dans des cas très particuliers. Contre ces quelques cas il faut pourtant s'armer aussi puissamment que possible ; il y a lieu d'empêcher la production d'accidents qui fatiguent tout au moins les malades et qui restreignent la puissance et la durée d'action des sérums antitoxiques.

La question fut étudiée au Congrès français de Médecine de Paris, en 1910. M. L. MARTIN considère les accidents d'inoculation et de réinoculation comme négligeables et établit qu'il ne faut pas hésiter à réinoculer les enfants, en maintenant des réserves pour les adultes chez qui les accidents peuvent être plus sérieux. NETTER recommande de mettre en œuvre les moyens connus pour entraver l'apparition des phénomènes sériques et anaphylactiques.

Nous allons passer en revue ces différents procédés, sans entrer dans les détails, et en ne considérant que le point de vue essentiellement pratique. Chez les enfants, en effet, beaucoup de méthodes ne peuvent être employées couramment quand il s'agit d'une collectivité où l'application préventive de sérum pour être favorablement acceptée doit être simple.

On s'est adressé tantôt au sérum en lui faisant subir des modifications physiques ou chimiques paraissant diminuer sa toxicité ; tantôt à l'organisme en le mettant dans un état de réceptivité spéciale.

1° *Modification du sérum.* — ROSENAU et ANDERSON, BESREDKA et d'autres ont employé tour à tour le permanganate de potasse, le citrate de soude, l'alcool, l'eau oxygénée, le sulfate d'ammoniaque, de chloroforme, le formol, etc.

Mais tous ces essais n'ont donné aucun résultat satisfaisant. P. CARNOT et SLAVU pensaient que cinq minutes de contact avec l'acide chlorydrique enlevaient au sérum sa propriété toxique : cela n'a pas été démontré.

Un des premiers procédés préconisés pour provoquer l'anti-anaphylaxie a été le chauffage du sérum : HAYEM l'employait en 1895, BECLERE, CHAMBON et MÉNARD firent des expériences en 1896.

C'est un des points de pratique des plus importants ; les sérums allemands sont beaucoup plus toxiques que les sérums français, justement parce qu'ils n'ont pas été soumis à l'action de la chaleur. A l'Institut Pasteur on le chauffe à 56° quatre fois de suite, pendant une heure chaque fois ; c'est la raison pour laquelle les accidents sériques ont été relativement rares et, comme le constate GRASSET : « Dans les cas où ils se produisent (13 % de cas environ) ils n'ont point le caractère de gravité qu'ils présentent dans les pays où les sérums ne sont pas chauffés. »

A cette température la valeur thérapeutique n'est pas modifiée.

Mais le chauffage à 56° n'est pas suffisant pour entraver d'une façon complète les propriétés déchaînantes d'un sérum. On a eu recours à d'autres agents physiques en utilisant les rayons X, la lumière, le vieillissement : SEVESTRE, en 1896, propose de se servir du sérum au bout d'un an. Ainsi conservé dans un endroit frais, avec des précautions d'asepsie, il perdrait une partie de ses propriétés nocives, tout en conservant intacte son antitoxine. VARIOT discute et présente que le sérum frais est moins redoutable, car en vieillissant dans des conditions défavorables de température il subirait des transformations altérant sa nature. Mais les auteurs sont généralement d'accord pour utiliser un sérum chauffé et vieux.

L'animal d'où provient le sérum joue un grand rôle dans la production des accidents, la nocivité variant d'un animal à l'autre, sans qu'il s'agisse de l'état de santé de l'animal. On a pensé à utiliser le sérum d'animaux moins nocifs que le cheval, mais au point de vue pratique on ne peut immuniser des moutons, des chiens ou des rats, qui donneraient une quantité faible de sérum tout en nécessitant une technique très délicate.

BEHRING essaie de concentrer le sérum de façon à obtenir sous petit volume les effets obtenus ordinairement à doses massives. Il prépare un sérum de « haute valence » en flacons de 3 à 5 centimètres cubes, contenant 200 à 600 unités antitoxiques. KLEIN prépare un sérum sous forme de poudre sèche. Les résultats de l'un et de l'autre n'ont pas été brillants, car en même temps que le sérum les produits nocifs se sont concentrés, mais non détruits.

2° *Modification du sujet.*— Un des procédés qui paraissent appelés à avoir le plus de retentissement a été celui découvert par WRIGHT, qui montra l'efficacité du chlorure de calcium curativement dans le traitement des œdèmes et pensa à l'employer préventivement. NETTER essaya par le même moyen, en 1905, le traitement préventif des éruptions sériques. Ses recherches statistiques faites sur deux séries d'enfants, sans distinction de gravité, dont l'une reçoit du chlorure de calcium (1 gramme par jour pendant trois jours en solution « *per os* » la première prise contemporaine de l'injection de sérum), semblent montrer que le chiffre des éruptions est réduit d'un tiers sans que l'action curative du sérum soit empêchée, puisque la mortalité baisse aussi. Pour WRIGHT, Ca Cl₂ exerce son action curative en renforçant la coagulabilité du sang, qui serait justement diminuée dans la plupart des urticaires. Si l'on augmente la coagulabilité, l'éruption sera entravée (*The Lancet*, 18 j. 1896).

Mais il n'est pas prouvé que le sérum de Roux amène une diminution de la coagulabilité du sang, les malades chez qui il l'a recherché étaient peut-être en même temps des hémophiles. De plus, la diminution de la coagulabilité n'est peut-être pas la cause nécessaire et suffisante de l'éruption, c'est un phénomène surajouté. Les sels de calcium présenteraient-ils encore le rôle d'antidote ?

Les travaux de BESREDKA ont fait faire un grand pas à la question. Il a étudié l'antianaphylaxie par les procédés d'inoculation. D'après ROSENAU et ANDERSON, l'anaphylaxie nécessite, avant de se produire un certain temps d'incubation (12 jours) ; une injection massive de sérum, faite dans le péritoine du cobaye avant l'expiration des

douze jours pour amener la sensibilisation, non seulement est inoffensive, mais de plus, est vaccinante : le cobaye est ainsi protégé contre l'injection seconde qui pourrait être toxique. BESREDKA a montré qu'il suffit en réalité d'une faible dose de sérum introduite pendant cette période. Et même après la sensibilisation de l'animal on évite le choc anaphylactique en faisant une injection d'une quantité minime de sérum avant l'injection utile. Tantôt une seule injection préalable suffit, tantôt il faut les répéter deux, trois, quatre fois, à trois ou cinq minutes d'intervalle et en augmentant chaque fois la quantité. C'est la méthode de « *vaccination antianaphylactique par petites doses et doses subintrantes* ».

Nous n'insisterons pas sur les tentatives faites par Roux et BESREDKA, de juguler le choc anaphylactique au moyen des anesthésiques, ni sur le procédé nouveau découvert par J. MINET et LECLERCQ, qui, ayant mis en évidence, à l'Institut Pasteur de Lille, la grande fragilité du poison anaphylactique, saignent l'animal et mettent en contact son sang et le sérum à injecter pour détruire *in vitro* l'apotoxine. On n'a pas jusqu'à présent étendu à la médecine humaine ces faits expérimentaux. LANGER espère protéger des accidents par l'administration de petites doses répétées de sels par voie buccale : c'est encore à l'étude.

En somme, le procédé le plus pratique semble être celui par vaccination par de petites doses subintrantes. BESREDKA précise à ce sujet la conduite du clinicien, établissant qu'« il ne faut pas se préoccuper de savoir si le malade a ou non été déjà injecté avec du sérum, car il y a des malades qui réagissent déjà à la première injection d'une manière très intense. Donc, il faut prendre les

mesures antianaphylactiques toujours, dans tous les cas où l'on a à injecter du sérum. »

L'opinion de BESREDKA nous paraît un peu trop exclusive, surtout dans les conditions où nous emploierons les injections préventives de sérum antidiphthérique, chez les enfants, dont les accidents consécutifs d'une première injection sont peu graves, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, et comme le dit L. MARTIN.

Nous suivons la pratique indiquée au Congrès français de Médecine de Paris, en 1912, par M. L. MARTIN, qui possède en sérothérapie une compétence reconnue de tous :

« Les accidents qui éclatent à la suite d'une première injection de sérum ne sont pas évitables, mais ils sont généralement peu importants. Il est très rare d'observer des accidents immédiats (infiltration locale, urticaire, accidents généraux), sauf peut-être chez les tuberculeux. Ces accidents, surtout les accidents généraux, seront d'autant moins marqués que l'injection aura été poussée plus lentement ; c'est une règle de pratique fort importante sur laquelle nous ne craignons pas d'insister à plusieurs reprises. Quant aux accidents tardifs, qui s'observent dans 14 % des cas environ, ils n'ont jamais de gravité, il faut se contenter de leur opposer une thérapeutique symptomatique, car aucune des méthodes proposées pour en atténuer l'intensité et en diminuer la fréquence n'a encore fait ses preuves...

« Beaucoup plus importantes sont les précautions à prendre chez les malades qui ont déjà reçu une première injection sérique quinze jours au moins avant la nou-

velle injection (1). C'est presque exclusivement dans ces conditions qu'on observe des accidents sériques de quelque importance. » Louis MARTIN ne considère comme accidents intéressants que les accidents immédiats, locaux ou généraux, les premiers peu communs, peu graves et peu évitables, les seconds plus graves, mais très rares, et évitables justement par la méthode de BESREDKA. Il convient de tâter en quelque sorte la susceptibilité du sujet au sérum en injectant sous la peau, dans le tissu cellulaire des flancs, une quantité minime de sérum, 5 centimètres cubes au maximum, cette injection étant poussée avec une extrême lenteur. Nous insistons sur la lenteur avec laquelle on doit procéder à l'injection en pareil cas et nous conseillons d'employer cinq minutes pour injecter 5 centimètres cubes de liquide.

3° *Modification de la voie d'entrée du sérum.* — On s'est demandé si en modifiant la voie de pénétration du sérum on n'éviterait pas les accidents. Tous les chiffres donnés, tous les résultats se rapportent à des cas traités par le sérum antidiphtérique en injections sous-cutanées.

M. le professeur Jules COURMONT a préconisé les injections intraveineuses, qui donneraient beaucoup plus rarement des accidents sériques. L'injection sous-cutanée est douloureuse et s'accompagne de réactions locales et générales variées, tandis que l'injection « *in veino* » ne serait suivie d'aucun accident, tout au moins appréciable cliniquement. Louis CRUVEILHER est du même avis.

(1) Dans la pratique journalière, M. le Dr PÉHU a constaté que les enfants qui, lors d'une première injection de sérum, présentaient des accidents sériques, étaient beaucoup plus exposés aux accidents anaphylactiques sérieux au moment d'une réinjection.

Mais dans la pratique des injections préventives, ces injections, utiles dans des cas très graves et traités tardivement, sont moins indiquées, car elles nécessitent une technique plus délicate.

Il en est de même des injections intra-rectales préconisées par M. MOURIQUAND en se fondant sur les expériences de BESREDKA. Elles sont inoffensives au point de vue anaphylaxie et même vaccinales (Besredka) contre les accidents sériques de l'injection sous-cutanée. Mais M. MOURIQUAND ajoute qu'il ne faut pas considérer l'injection intra-rectale de sérum comme suffisante dans la majorité des cas. MM. LÉON BERNARD, DÈBRE et PORAK, ont démontré, du reste, que le passage du sérum à travers le rectum est possible, mais inconstant, et en tous cas tardif.

On a proposé enfin l'emploi local du sérum, soit en badigeonnages, soit en pastilles. C'est un procédé qui est très en faveur auprès des familles et bien accepté par les enfants. Beaucoup de médecins aiment aussi à l'employer, d'abord parce qu'il ne nécessite aucune instrumentation et qu'il est rapide, ensuite parce qu'il met à l'abri des accidents. Reste à savoir s'il met véritablement à l'abri de la diphtérie ; il faut se rappeler que le sérum de Roux est avant tout et presque exclusivement un sérum antitoxique, il serait donc illusoire de prétendre obtenir, par le moyen des badigeonnages ou des pastilles, l'immunité que donne la sérothérapie en injections sous-cutanées. M. Louis MARTIN s'élève contre cet emploi, car c'est s'endormir dans une sauvegarde trompeuse. L'Institut Pasteur, de Paris, a du reste abandonné la fabrication des

pastilles parce qu'il a peur de les voir peu à peu remplacer les injections, ce qui, pour lui, serait désastreux.

A Lyon, on emploie assez constamment les pastilles dans la préservation de la diphtérie, mais nous estimons que leur usage doit aller de pair avec celui des injections, en les complétant pour ainsi dire ; en ajoutant une petite action locale à l'action générale du sérum injecté sous la peau.

Ainsi il ne faut pas hésiter à injecter du sérum, il ne faut pas avoir la phobie des accidents sériques et de l'anaphylaxie. On a écrit des volumes sur ces accidents : ils sont négligeables chez les enfants, sauf quelques accidents plus graves consécutifs à des réinoculations et qu'on peut éviter en employant la méthode de BESREDKA.

Maintenant que nous avons fait justice des petits inconvénients qui s'attachent à la pratique de la sérothérapie préventive, mais qui ne peuvent être mis en balance avec les merveilleux résultats obtenus, il ne nous reste plus qu'à préciser les indications des injections préventives.

Les indications des injections préventives

Dans les exemples de sérophyllaxie donnés plus haut, nous avons indiqué dans quelles conditions les injections ont été faites. On peut pratiquer des injections dans un milieu où on a signalé des cas de diphtérie ou des injections systématiques dans un milieu plus particulièrement disposé à la diphtérie, comme une salle d'hôpital.

Les auteurs qui pratiquent des injections préventives ne sont pas du même avis à ce sujet.

MOUSSOUS dit bien que « ce serait folie d'abandonner un procédé qui a fait ses preuves d'une façon si éclatante », mais il ne le préconise que dans les épidémies graves et à marche rapide.

ROUSSEL et JOB trouvent que son emploi systématique ne leur paraît pas devoir être donné comme règle dans la prophylaxie de la diphtérie. L'indication la plus formelle leur semble résider dans la gravité des atteintes. Mais ils envisagent surtout la diphtérie dans l'armée ; or, chez les adultes les accidents sériques sont plus sérieux, alors qu'il y a moins à craindre de la contagion diphtérique, sauf dans le cas d'une atteinte grave, où alors l'indication se pose nettement. Dans le cas de diphtérie légère, ou de cas peu nombreux, la sérophyllaxie n'est pas applicable en bloc aux grosses unités militaires, comme l'a démontré M. le Médecin inspecteur LEMOINE, en 1903, au Congrès de Bruxelles.

BOURGANEL, dans sa thèse, conclut que tous les enfants et toutes les personnes qui ont été en contact avec les malades recevront une injection préventive.

En Russie, on se montre plus réservé et MARKUSON et AGOPOFF ne sont pas convaincus de l'efficacité des injections préventives chez les rougeoleux ; cela tient sans doute à une évolution différente de la maladie.

Le docteur PÉHU, de Lyon, émet également beaucoup de réserves sur l'utilité des injections préventives, à cause des accidents sériques et anaphylactiques.

Avec LAPLACE, nous distinguerons la sérophylaxie éventuelle et la sérophylaxie systématique :

1° *Quand un ou plusieurs cas de diphtérie sont signalés :*

a) *Dans une famille.* — Alors même qu'on pourrait prendre toutes les mesures de prophylaxie nécessaires, que le douteux serait isolé immédiatement, ou transporté à l'hôpital, que ce soit un milieu riche ou pauvre, il faut faire une injection immédiate aux frères et sœurs du malade et aux enfants qui ont pu l'approcher.

b) *Dans une collectivité.* — L'injection systématique de tous les enfants sains des écoles, asiles, orphelinats, crèches, où sont signalés des cas de diphtérie est le meilleur moyen d'enrayer promptement l'épidémie, sans causer le préjudice du licenciement.

c) *Dans un hôpital d'enfants.* — S'il s'agit d'un service général, il faut injecter systématiquement les malades et les entrants, et renouveler au besoin les injections toutes les trois semaines si l'épidémie continue, à cause

de l'apport incessant des malades. C'est ce que Lesage fait avec succès à l'hôpital Hérold depuis 1903.

S'il s'agit d'un service d'isolement, les injections s'imposent encore plus, à cause de la gravité des diphtéries associées.

2° *Dans un milieu où il n'y a aucun cas de diphtérie :*

On peut pratiquer les injections systématiques dans les pavillons d'isolement de scarlatine et de rougeole, pour éviter la gravité et la rapidité d'apparition des accidents diphtériques.

LESAGE pratique aussi ces injections dans les consultations d'enfants où l'on ne peut examiner bactériologiquement toutes les angines.

L'accord est fait aujourd'hui sur les doses qu'il faut injecter. BEHRING pensait que la dose préventive ne doit pas dépasser de 1/10^e de la dose curative.

Et, en effet, on injecte ordinairement chez les enfants 5 centimètres cubes de sérum ordinaire de l'Institut Pasteur de Paris. Certains auteurs ont dépassé cette dose (Guinon, Moizard, Comby, Josias) et sont allés jusqu'à 20 centimètres cubes ; il vaut mieux s'en tenir aux chiffres indiqués plus haut prescrits par NETTER, avec deux exceptions, une pour les nouveaux nés à qui on injecte 2 à 3 centimètres cubes, une pour les rougeoleux à qui on donne 10 centimètres cubes, parce que l'immunité conférée semble moins grande.

NATTAN-LARRIER prescrit de renouveler les injections toutes les quatre semaines, mais en pratique, dans une école, une seule injection suffit, et on a le temps d'isoler les quelques cas déclarés.

CONCLUSIONS

1° Les résultats obtenus avec le sérum antidiphtérique employé à titre préventif montrent que les médecins ont à leur disposition une arme réellement efficace contre la diphtérie.

2° Les moyens de préservation ordinaires (isolement, désinfection, licenciement) sont insuffisants pour arrêter une épidémie de diphtérie ou empêcher qu'elle ne se produise, dans les hôpitaux, dans les casernes, dans les familles et dans les écoles ; la sérothérapie préventive, au contraire, est une méthode d'application pratique facile conférant une immunité suffisante pour la préservation d'une collectivité.

3° La crainte des accidents sériques et anaphylactiques ne doit pas arrêter complètement le praticien, car ce serait faire courir des risques graves à certains individus. Il convient seulement de s'entourer des précautions suffisantes pour se mettre à l'abri de quelques accidents exceptionnels possibles : choix et préparation du sérum, vaccination avec petites doses subintrantes (méthode de Besredka) ; examen des antécédents, prudence spéciale chez les prédisposés (tuberculeux, injection antérieure de sérum), auquel cas on emploiera de préférence la sérophylaxie locale qui ne comporte aucun accident.

4° La sérothérapie préventive est indiquée dans les milieux où un ou plusieurs cas de diphtérie sont signalés, hôpitaux, casernes, familles, écoles ; et dans ceux où il n'existe aucun cas de diphtérie, mais où les accidents diphtériques prendraient une gravité particulière (pavillons d'isolement de rougeole et de scarlatine).

5° L'école est le milieu le plus favorable à l'application des injections préventives de sérum antidiphtérique, car on agit en général sur des enfants sains, et surtout chez de jeunes enfants, beaucoup moins prédisposés aux accidents sériques.

6° La sérothérapie préventive doit être accompagnée des autres mesures de prophylaxie rationnelles : recherche clinique et bactériologique des porteurs de germes, éviction des parents, voisins, suspects ; désinfection des locaux, livres, jouets, individus. Dans les écoles, elle peut permettre le plus souvent de se passer de licenciement, dont les inconvénients dépassent de beaucoup les bons résultats.

Le président de la thèse,

Signé : Ch. LESIEUR.

Vu : Le Doyen,

Signé : L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Lyon, le 18 octobre 1913

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

Signé : JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ARNOZAN et MONGOUR. — *Précis de thérapeutique*, 1912, t. I, pp. 366-367.
- ARONSON. — Immunisation et essai curatif de la diphtérie au moyen de l'antitoxine, *Wiener Klin Woch*, 1894, pp. 1053, 2001, 2046.
- AVIRAGNET et HALLÉ. — Le phénomène d'Arthus gangréneux dans la diphtérie, *Bulletin médical*, 18 janvier 1913, p. 59-62.
- BAYEUX. — La diphtérie, thèse de Paris, 1898-1899.
- BARD. — De la propagation et de la prophylaxie des épidémies de diphtérie, *Lyon Médical*, 1889.
- BÉCLÈRE. — Etude expérimentale des accidents postsérothérapiques, *Bulletin médical*, 15 août 1896.
- BEHRING. — XXV^e Congrès allemand de médecine interne, Wiesbaden, 15-18 avril 1913.
- BELIN. — Mécanisme de production de l'anaphylaxie sérique, *Journal de physiologie et pathologie générale*, Paris, 1911, t. XIII, pp. 372-386.
- BESREDKA. — De l'antianaphylaxie : le procédé des petites doses et les injections subintrantes, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1910, XXIV, pp. 879-894.
- Anaphylaxie rachidienne et les moyens de s'en préserver, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1910, XXIV, pp. 935-944.
- Antianaphylaxie par voie digestive, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1911, LXX, pp. 203-205.
- BIGGS. — Le sérum comme moyen prophylactique de la diphtérie, *Méd. News*, 30 novembre 1896.
- BORDE. — Les grands accidents du sérum antidiphtérique, *Journal de méd. de Bordeaux*, 7 octobre 1900.
- BOURGANEL. — Prophylaxie de la diphtérie dans les écoles, thèse de Paris, 1903-1904.

- BOURLIER. — Les éruption sériques. Maladie du sérum, thèse de Paris, 1906-1907.
- BRELET. — La sérothérapie antidiphthérique, *Gazette des hôpitaux*, 11 mars 1913, pp. 156-158.
- BRIEGER L. — Weitere Erfahrungen über Bacteriengifte, *Zeitsch. für Hyg. u. Infectiouskrank.*, 1895, XIX, p. 109.
- CAUSSADE et JOLTRAIN. — Trois cas de contagion diphthérique par des porteurs de bacilles à foyer méconnu. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 7 février 1913.
- CERRANO E. — Une manifestation clinique rare d'anaphylaxie par sérum antidiphthérique. *Gazz. degli osp. e della cliniche*, 9 mai 1911.
- CIUCA M. — Résultats favorables obtenus grâce à l'emploi de la vaccination antianaphylactique par la méthode de Besredka au cours de l'immunité des chevaux. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.*, Iéna, 1911, pp. 308-312.
- CLAVEL. — Eruptions consécutives aux injections de sérum antidiphthérique, thèse de Paris, 1904-1905.
- COLDEFY. — Les injections préventives, thèse de Paris, 1902-1903.
- COMBY. — *Traité des maladies de l'enfance : Diphthérie*.
- COURMONT J. — Injections intraveineuses de sérums thérapeutiques, *Société médicale des Hôp. de Lyon*, 9 juin 1905, 20 juin 1905.
- COURMONT P. — Accidents postsérothérapiques d'apparence grave, *Lyon médical*, 11 octobre 1904, CIII, pp. 977-983.
— Anaphylaxie, in *Path. générale*, de Bouchard, 1912, pp. 557-654.
- COUSIN M. — Eruptions consécutives aux injections de sérum antidiphthérique et de leur traitement prophylactique par l'ingestion de chlorure de calcium, thèse de Paris, 1904-1905.
- CROUZILLAC. — Prophylaxie de la diphthérie à l'école, *Bulletin méd. de Toulouse*, 1905, III, pp. 1-3.
- DARIER. — Ferments, vaccins et sérums dans la pratique journalière, 1913, Doin, édit., pp. 141-166.
- DARRÉ. — Traitement de la diphthérie, *Bulletin médical*, Paris, 1911, XXV, p. 795-801.

- DELAMARE. — Epidémie de diphtérie à Saint-Ouen, *Annales d'Hygiène publique et de méd. légale*, t. III, juillet 1911, pp. 68-77.
- DÉTOT. — Les érythèmes métadiphtériques, thèse de Paris, 1904-1905.
- DOPTER. — Action locale du sérum antidiphtérique, *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 1905, XXII, pp. 303-308, 459.
- DUBOIS. — Les injections préventives, thèse de Paris, 1903-1904.
- FOURNIOLS. — Sérothérapie antidiphtérique, thèse de Paris, 1901-1902.
- FRAIKIN. — Quelques réflexions sur la pratique de la sérothérapie antidiphtérique, *Journal de méd. de Bordeaux*, 9 mars 1913.
- FRANÇOIS. — Contribution à l'étude de la sérothérapie de la diphtérie, thèse de Bordeaux, 1895-1896.
- GOURICHON. — Prophylaxie des maladies transmissibles à l'école, *La médecine scolaire*, 10 avril 1910, p. 109.
- GRASSET J. — La sérothérapie spécifique, *Province médicale*, n° 7, 15 février 1913, pp. 67-69.
- *Thérapeutique générale basée sur la physiopathologie clinique*. — I. Médications de la fonction antixénique générale, 1913, Montpellier, Coulet et fils, édit.
- GRÉMIAUX. — Traitement de la diphtérie par les injections à dose massive de sérum, thèse de Lille, 1906-1907.
- GUÉGEN. — Sérothérapie préventive, thèse de Bordeaux, 1907-1908.
- HAYS. — Un hôpital d'enfants, thèse de Paris, 1905-1906.
- HUTINEL. — Sérothérapie et anaphylaxie dans la méningite cérébro-spinale, *Presse méd.*, 2 juillet 1910, pp. 497-500.
- JOB. — *Journal de physiologie et pathologie générale*, 1910.
- JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS. — Anaphylaxie, 1910, 1913.
- KELSCH. — *Traité des maladies épidémiques*, 1905, t. II : Étiologie et pathogénie des maladies infectieuses, p. 460.
- LANDOUZY. — *Les sérothérapies*, 1898.
- LANGER H. — Ueber Schutzwirkung wiederholter Kochsalzgaben per os gegenüber dem anaphylaktischen Schock (Sur l'action protectrice des doses répétées de sel administré par voie buccale contre le choc anaphylactique), *Münchener med. Wochens.*, 19 nov. 1912.

- LAPLACE. — Séroprophylaxie chez l'enfant, thèse de Paris, 1905-1906.
- LEIBOVICI S. — Prophylaxie antidiphtérique par la sérothérapie (Essais de sérothérapie antidiphtérique dans les grandes villes, Anaphylaxie et maladie du sérum), thèse de Paris, 1907-1908.
- LEMAIRE. — Recherches cliniques et expérimentales des accidents sérotoxiques, thèse de Paris, 1906-1907.
- LEMOINE. — De la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie, Congrès de Bruxelles, 1903.
- LESIEUR Ch. — Séroprophylaxie antidiphtérique dans les écoles municipales de Lyon, Société de méd. pub. et de génie sanitaire, 27 juillet 1910, in *Revue d'hygiène et de pol. sanitaire*, août 1910, pp. 848-855.
- Sur la prophylaxie générale des maladies transmissibles dans les écoles municipales de Lyon, *Lyon médical*, 1910, t. CXV.
 - Rapport sur la séroprophylaxie de la diphtérie dans les écoles, XL^e session de l'Association française pour l'Avancement des sciences, Dijon, 1^{er} août 1911, pp. 1189-1198.
- LÉPINE R. — Sur l'anaphylaxie, *Semaine médicale*, 1^{er} mars 1905, pp. 97-98.
- LESNÉ et DREYFUS. — Inefficacité de la sérothérapie antidiphtérique par voie digestive, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 février 1913, n^o 6, pp. 380-381
- Influence de la diète sur l'anaphylaxie, *Compte rendu Soc. Biologie*, 1911, t. LXXI, p. 153.
- MALOT. — Incidents post-sérothérapiques, *Lyon méd.*, 11 déc. 1904, t. CIII, pp. 975-977.
- MANQUAT — Traité élémentaire de thérapeutique, 6^e édit., 1911, t. I^{er}, p. 533.
- MARBÉ. — Anaphylaxie, *Compte rendu Soc. de Biologie*, 1910, t. LXIX, pp. 519-531.
- MARFAN A.-B. — Absence d'anaphylaxie à la suite d'injections répétées de sérum antidiphtérique, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 juillet 1904, in *Semaine médicale*, 1904, p. 232.
- *Leçons cliniques sur la diphtérie*, 1905
 - Recherche sur la pathogénie des accidents sérothérapiques, *Soc. de méd. des Hôp.*, 24 mars 1905, pp. 274-293.

- MARFAN A.-B. — La scarlatinoïde métadiphtérique, *Presse médicale*, 29 avril 1905, pp. 205-268.
- Sur la pathogénie des accidents sérothérapiques, *Société méd. des Hôp.*, 19 mai 1905, pp. 411-415.
 - Quelques documents sur les accidents de la sérothérapie, *Rev. mens. des mal. de l'enfance*, août 1905, pp. 337-352.
- MARFAN et LE PLAY. — Recherches sur la pathogénie des accidents sériques, *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1905, p. 274; *Revue des mal. de l'enfance*, mai 1905, pp. 193-216.
- MARFAN et WEILL B. — Statistique de la diphtérie, 1901-1902, *Soc. méd. des Hôp.*, 12 juin 1913.
- MARIET et BOSCH. — Toxicité du sérum, *Soc. de biologie*, 1894.
- MARKUSON et AGOPOFF. — De la valeur des injections préventives de sérum antidiphtérique, *Archiv. de méd. des enfants*, Paris, 1911, XIV, pp. 344-355.
- MARTIN (Louis). — Traitement et prophylaxie de la diphtérie, *Compte rendu du X^e Congrès international d'hygiène de Paris*, 1900, pp. 27-30.
- Sérothérapie antidiphtérique, in *Médicaments microbiens* (Biblioth. therap. Gilbert et Carnot), Paris, Bailière, 1909, p. 149.
 - Sur la morbidité et la mortalité par diphtérie, *Bullet. médical*, 15 février 1913, pp. 159-160.
 - Quelques statistiques concernant la mortalité de la diphtérie, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 février 1913, pp. 381-387.
- MARTIN et CHAILLOU — 300 cas de diphtérie traités par le sérum, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1894.
- MARTIN et DARRÉ. — L'anaphylaxie en sérothérapie, *Bull. méd.*, 9 nov. 1912, pp. 1007-1010. (Rapport au Congrès français de méd. de Paris, 1912.)
- MARTINET. — Maladie du sérum et mort subite consécutive à l'infection de sérum antitoxique, *Presse méd.*, 4 mai 1910, pp. 321-332.
- MATHÉ. — Sérothérapie préventive, thèse de Paris, 1900-1901.
- MEILLIÈRE. — Anaphylaxie, *Tribune médicale*, Paris, 1911, XIV, pp. 321-335.

MINET J. et LECLERCQ J. — Fragilité du poison anaphylactique, Nouveau moyen d'éviter les accidents anaphylactiques, *Compte rendu de la Soc. de Biol. de Paris*, 1911, LXX, pp. 227-229.

— Sur un nouveau moyen de lever l'anaphylaxie, *Echo médical du Nord*, Lille, 1911, XV, pp. 258-261.

— *Les applications pratiques de l'anaphylaxie*, 1913 (Actualités médicales, Baillière et fils, édit.)

MOIZARD. — Sérothérapie préventive dans une épidémie de diphtérie ; discussion, *Bull. méd. de la Soc. méd. Hôp. Paris*, 1901, p. 594.

MOIZARD et PERREGOUX — 231 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique, *Soc. méd. des Hôp. Paris*, décembre 1894.

MONGOUR. — Note sur les injections intraveineuses de sérum antidiphtérique, *Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, 20 févr. 1903.

MOURIQUAND. — Administration du sérum antidiphtérique par voie rectale, *Journ. des méd. pratic.*, 2 mars 1912.

MUSY. — Recherches statistiques sur la diphtérie à Lyon, 1901-1905, thèse de Lyon, 1905-1906.

NATTAN-LARRIER. — *Les médications préventives*, 1905. (Actualités médicales, Baillière et fils, édit.)

NETTER. — Les injections préventives de sérum antidiphtérique, *Bulletin de la Soc. de Pédiatrie*, 14 mai 1900.

— Des injections préventives de sérum antidiphtérique dans les familles, *Presse médicale*, 23 avril 1902, pp. 387-389.

PAROUTY. — Thèse de Lyon, 1913-1914.

PATER. — Maladie du sérum et anaphylaxie, *Bull. général de Thérapeutique*, Paris, 1910, pp. 680-732.

PENEZAUX. — 24 cas de diphtérie traités par le sérum, à l'hôpital Trousseau, thèse de Paris, 1894-1895.

PERRIN. — Anaphylaxie sérique en poussées subintrantes, *Revue médicale de l'Est*, Nancy, 1911, pp. 97-101.

PHÉLINE. — Essais sur les accidents de la sérothérapie antidiphtérique chez l'enfant, thèse de Montpellier, 1908-1909.

- PIRET. — Mécanisme et prophylaxie des accidents anaphylactiques, *Arch. méd. belges*, Bruxelles, 1911, p. 157-169.
- PIRQUET (Von). — Allergie, *The Arch. of international medicine*, Chicago, 15 féb. 1911, pp. 259.
- POIX. — Le sérum antidiphtérique, thèse de Paris, 1895-1896.
- PRADEL (De). — *La médecine scolaire*, 10 janvier 1910, pp. 1-17 : Prophylaxie ordinaire de la diphtérie.
- RICHET. — Immunité, antianaphylaxie, *Compte rendu Soc. Biologie*, 1910, p. 252.
- ROBERT. — Les érythèmes scarlatiniformes observés à la suite des injections de sérum antidiphtérique, thèse de Paris, 1911-1912.
- ROULIN. — Diphtérie pure terminée par la mort, malgré l'injection de sérum deux fois répétée, et albuminurie consécutive ; Du rôle du traitement simple dans la marche de la mortalité diphtérique d'après la statistique municipale, *Journal de médecine de Paris*, 1905, p. 373-375.
- ROUSSEL et JOB. — La diphtérie dans les collectivités, Etiologie, Prophylaxie, *Rev. de méd. de Paris*, 1905, pp. 400-433, 534-572.
- ROUSSEL et MOLARD. — *Revue d'hygiène*, oct. 1910.
- ROUSSEL, LESTERLIN et SICRE. — *Arch. méd. et pharm. militaire*, 1910.
- ROYER. — Les résultats de la sérothérapie antidiphtérique, Société méd. de Philadelphie, 11 janv. 1905, in *Presse méd.*, 11 février 1905, p. 94.
- SABRAZÈS et DELAUNAY. — Eruptions sériques, *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 1905, pp. 363-365.
- SACQUÉPÉE. — Les porteurs de bacilles diphtériques devant l'hygiène, *Rev. d'hygiène*, 20 juin 1912.
- SALLE. — Thèse de Lyon, 1913-1914.
- SÉCHAN. — La diphtérie à Lyon, thèse de Lyon, 1911-1912.
- SEVESTRE. — La prophylaxie de la diphtérie par les injections préventive de sérum, *Revue mens. des mal. de l'enfance*, 1902, pp. 262-257.
- SUAREZ DE MENDOYA. — De la sérothérapie préventive de la diphtérie, *Gaz. des hôp. de Lyon*, 1904, pp. 389-402.

- TEISSIER. — Un cas d'anaphylaxie sérique, *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 1904.
- THÉVENOT. — Traitements locaux par le sérum antidiphtérique, *Lyon méd.*, 5 juin 1910, p. 1159-1161.
- VARIOT. — Doit-on employer le sérum antidiphtérique comme procédé d'immunisation chez l'enfant ? *Journ. de clin. infantile*, 7 mars 1895.
- Les injections préventives de sérum antidiphtérique dans la rougeole, *Soc. méd. des hôp.*, 29 mai 1903.
- WEILL A. — Valeur préventive du sérum, thèse de Paris, 1897-1898.
- La valeur préventive du sérum antidiphtérique, *Cl. pratique méd.-chir. de path.*, Paris, 1911, VII, pp. 155-158.
- WEILL, HALLÉ et LEMAIRE. — Sur la prophylaxie de la diphtérie, *Soc. biologie*, 21 juillet 1906, *Semaine médicale*, 15 sept. 1909.
- WEILL, HALLÉ et LÉVY. — Sur la prophylaxie de la diphtérie, *Paris médical*, 2 août 1913, pp. 226-231.
- WIDAL et ROSTAINE. — Pathogénie des accidents sériques, *Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 26 mai 1905, pp. 424-429.
- WIEDEMANN A. — Anaphylaxiegefahr in der Praxis, *Munch. med. Wochenschr.*, 1912, p. 1814.
- ZOLOT-NISKY. — Ce que disent les adversaires de la sérothérapie, *Lyon méd.*, 19 mai 1895.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Historique	11
Les avantages de la sérophyxie	19
<i>a)</i> Insuffisance des procédés ordinaires de prophylaxie.	20
1° Dans les écoles	21
2° Dans les casernes	26
3° Dans les hôpitaux	27
4° Dans les familles	28
<i>b)</i> La valeur des injections préventives	29
1° La sérophyxie à l'étranger	29
3° La sérophyxie en France	32
Les objections à la sérophyxie	42
1° Les accidents mortels	48
2° Les accidents graves	49
3° Les érythèmes	52
La lutte contre les accidents sérothérapiques	60
1° Modifications du sérum	61
2° Modifications du sujet	63
3° Modification de la voie d'entrée du sérum	66
Les indications des injections préventives	69
Conclusions	72
Bibliographie	75

ANC. IMP. WALTENER & C^{ie}
- 3, RUE STELLA, LYON -

